



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :  A61K	A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/59448  (43) Date de publication internationale: 12 octobre 2000 (12.10.00)
---	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00812  (22) Date de dépôt international: 31 mars 2000 (31.03.00)  (30) Données relatives à la priorité: 99/04134 2 avril 1999 (02.04.99) FR  (71) Déposant ( <i>pour tous les Etats désignés sauf US</i> ): SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).  (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants ( <i>US seulement</i> ): AUGUET, Michel [FR/FR]; 29, rue de la Butte de Rheims, F-91120 Palaiseau (FR). HARNETT, Jeremiah [IE/FR]; 32, allée de la Bergerie, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). CHABRIER de LASSAUNIERE, Pierre-Etienne [FR/FR]; 134, quai Louis Blériot, F-75016 Paris (FR).  (74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Beaufour IPSEN - S.C.A.F., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).	(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
	Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>

(54) Title: ASSOCIATION OF NO-SYNTHASE INHIBITOR(S) AND METABOLIC ANTIOXIDANT(S)

(54) Titre: ASSOCIATION D'INHIBITEUR(S) DE NO SYNTHASE ET D'ANTIOXYDANT(S) METABOLIQUE(S)

## (57) Abstract

The invention relates to a pharmaceutical composition comprising as an active ingredient one or several substances interfering with the synthesis of nitrogen monoxide by inhibiting NO-synthase and one or several metabolic antioxidants containing thiol groups and intervening in the redox status of the thiol groups, and optionally a pharmaceutically acceptable support. The invention also relates to a product containing one or several NO-synthase inhibitors and one or several metabolic antioxidants intervening in the redox status of the thiol groups, as a combined product in a separated form of said active ingredients.

## (57) Abrégé

L'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une ou plusieurs substance(s) interférant avec la synthèse de monoxyde d'azote par inhibition de NO synthase et un ou plusieurs antioxydant(s) métabolique(s) contenant des groupements thiols et intervenant dans le statut redox des groupements thiols, et éventuellement un support pharmaceutiquement acceptable. L'invention concerne également un produit comprenant une ou plusieurs substance(s) inhibitrice(s) de NO synthase et un ou plusieurs antioxydant(s) métabolique(s) intervenant dans le statut redox des groupements thiols, en tant que produit de combinaison, sous forme séparée, de ces principes actifs.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**ASSOCIATION D'INHIBITEUR(S) DE NO SYNTHASE  
ET D'ANTIOXYDANT(S) METABOLIQUE(S)**

L'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, au moins une substance interférant avec la synthèse de monoxyde d'azote par inhibition de NO synthase et au moins un antioxydant métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols, et éventuellement un support pharmaceutiquement acceptable. L'invention concerne également un produit comprenant au moins une substance inhibitrice de NO synthase et au moins un antioxydant métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols, en tant que produit de combinaison, sous forme séparée, de ces principes actifs.

Une composition pharmaceutique et un produit selon l'invention sont intéressants dans le traitement de pathologies où le monoxyde d'azote et le métabolisme d'antioxydants (tels que la vitamine E ou le glutathion) ainsi que le statut redox des groupements thiols sont impliqués, et notamment :

- les troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires comprenant, par exemple, la migraine, l'hypertension artérielle, les infarctus cardiaques ou cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique, les ischémies et les thromboses ;
- le choc septique, les irradiations radioactives, les radiations solaires, les transplantations d'organes ;
- les troubles du système nerveux central ou périphérique comme, par exemple, les maladies neurodégénératives où l'on peut notamment citer, les infarctus cérébraux, les démences séniles, y compris la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson, la maladie de Creutzfeld Jacob, les maladies dues aux prions, la sclérose latérale amyotrophique mais aussi la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moëlle épinière, l'addiction aux opiacés, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les désordres cognitifs, les encéphalopathies, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les troubles alimentaires (anorexie, boulimie...) ;
- les maladies prolifératives et inflammatoires comme, par exemple, le cancer, l'athérosclérose, l'hypertension pulmonaire, la glomérulonéphrite, l'hypertension portale, la cataracte, le psoriasis, l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, les fibroses, les

amyloïdoses, les inflammations du système gastrointestinal (colite, maladie de Crohn) ou du système pulmonaire et des voies aériennes (asthme, sinusites) ainsi que les hypersensibilités de contact ou retardées ;

- 5 . les maladies autoimmunes et virales telles que le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications incluant les rétinopathies, les néphropathies et les polyneuropathies, la sclérose en plaque, les myopathies ;
- 10 . les maladies génétiques autosomiques comme la maladie d'Unverricht-Lunborg ;
- . les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement de monoxyde d'azote et/ou du métabolisme du glutathion et du statut redox des groupement thiols.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication du monoxyde d'azote ou d'un dysfonctionnement du métabolisme du glutathion (Kerwin et al., Nitric oxide : a new paradigm for second messengers, J. Med. Chem. 38, 4343-4362, 1995 ; Packer et al., Alpha-lipoic acid as biological antioxidant, Free Radical Biology & Medicine 19, 227-250, 1995). C'est le cas notamment dans la maladie de Parkinson qui illustre l'invention (Beal MF, Excitotoxicity and nitric oxide in Parkison's disease pathogenesis. Ann. Neurol. 44[Suppl 1], S110-S114, 1998 ; Donato A et al., Gluthathione in Parkinson's disease : a link between oxidative stress and mitochondrial damage. Ann. Neurol. 32, 20 S111-S115, 1992). Dans ce contexte, les médicaments pouvant inhiber la formation du monoxyde d'azote et/ou rétablir la fonctionnalité biologique des groupements thiols ou du glutathion peuvent apporter des effets bénéfiques. Comme cela est exposé dans la partie expérimentale, l'association d'un inhibiteur de NO synthase et d'un antioxydant métabolique, principes actifs agissant par des mécanismes différents, 25 augmente de façon inattendue l'effet thérapeutique de ces principes actifs. Cette invention est particulièrement bien illustrée dans un modèle pathologique expérimental de maladie de Parkinson's : l'intoxication au MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine).

L'invention a donc pour objet une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une ou plusieurs substance(s) interférant avec la synthèse de monoxyde d'azote par inhibition de NO synthase et une ou plusieurs substance(s) antioxydante(s) métaboliques contenant au moins deux groupements thiols et intervenant dans le statut redox des groupements thiols, et éventuellement un support pharmaceutiquement acceptable.

L'invention a plus particulièrement pour objet une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une substance interférant avec la synthèse de monoxyde d'azote par inhibition de NO synthase et une substance antioxydante métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols.

- 5 Dans le terme inhibiteur de NO synthase, il faut comprendre tout inhibiteur spécifique ou non spécifique de l'une de ses isoformes, qu'elle soit constitutive (neuronale ou endothéiale) ou inducible (Kerwin et al., Nitric oxide : a new paradigm for second messengers, J. Med. Chem. 38, 4343-4362, 1995). Les inhibiteurs de NO synthase selon l'invention peuvent être choisis, par exemple, parmi certains dérivés d'acides aminés tels que les dérivés de la L-arginine, les guanidines, les isothiourées, les nitro- ou cyano-aryles, les amino-pyridines ou amino-pyrimidines, les amidines, les indazoles ou les imidazoles tels que définis ci-après.
- 10

Dans le terme substance antioxydante métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols, il faut comprendre toute substance chimique possédant au moins deux groupement thiols capables de former par oxydation un pont disulfure intra ou intermoléculaire, cette substance pouvant se trouver sous la forme réduite ou oxydée. De tels composés permettent la chélation des cations divalents, la régénération d'antioxydants comme la vitamine E ou le glutathion, et interviennent dans le statut redox des groupements thiols. Les substances antioxydantes métaboliques selon 15 l'invention peuvent être choisies, par exemple, parmi le dithiothreitol, le pyritinol, l'acide lipoïque (Packer et al., Alpha-lipoic acid as biological antioxidant, Free Radical Biology & Medicine 19, 227-250, 1995) ou ses dérivés tels que définis ci-après, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine, ou bien les peptides comportant au moins deux résidus cystéines. Ces substances peuvent être 20 naturelles ou synthétiques.

25

Dans une composition pharmaceutique selon l'invention, l'inhibiteur de NO synthase et la substance antioxydante métabolique peuvent se présenter sous forme séparée ou sous forme combinée en formant un sel. Bien entendu, la formation d'un sel n'est envisagée que si l'un des principes actifs présente un groupement acide et l'autre 30 principe actif un groupement basique. De préférence, le sel est formé à partir d'un dérivé de la substance inhibitrice de NO synthase contenant au moins un groupe basique et d'un dérivé de l'antioxydant métabolique contenant un groupement acide. Ainsi, l'inhibiteur de NO synthase peut être choisi, par exemple, parmi les composés 35 tels que définis ci-après. L'antioxydant métabolique peut être choisi, par exemple, parmi l'acide lipoïque ou ses dérivés tels que définis ci-après, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine.

- L'invention a également pour objet un produit comprenant une ou plusieurs substance(s) inhibitrice(s) de NO synthase et une ou plusieurs substance(s) antioxydante(s) métabolique(s) contenant au moins deux groupements thiols et intervenant dans le statut redox des groupements thiols, en tant que produit de 5 combinaison, sous forme séparée, pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans le traitement de pathologies dans lesquelles le monoxyde d'azote et le statut redox des groupements thiols sont impliqués telles que les troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires, le choc septique, les irradiations radioactives, les radiations solaires, les transplantations d'organes, les troubles du système nerveux central ou 10 périphérique particulièrement bien représentée par la maladie de Parkison, les maladies prolifératives et inflammatoires, les maladies autoimmunes et virales, le diabète et ses complications, les maladies génétiques autosomiques et toutes les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement de monoxyde d'azote et/ou impliquant le statut redox des groupements thiols.
- 15 Dans une composition pharmaceutique ou un produit selon l'invention, l'inhibiteur de NO synthase et l'antioxydant métabolique peuvent se présenter à des doses qui peuvent être identiques ou différentes. Les dosages sont choisis en fonction des composés associés à des diluants ou excipients appropriés.
- 20 L'inhibiteur de NO synthase et l'antioxydant métabolique peuvent être administrés de manière simultanée ou séquentielle, par la même voie d'administration ou par des voies différentes, suivant qu'ils se présentent sous forme séparée ou combinée. De préférence, les voies d'administration sont orale, parentérale ou topique.
- 25 Parmi les inhibiteurs de NO synthase, on peut définir les composés de type amino-acide, de type non amino-acide et de type amine aromatique. Les inhibiteurs de NO synthase de type amino-acide peuvent être des composés tels que décrits dans les demandes WO 95/00505, WO 94/12163, WO 96/06076, WO 98/28257, ou bien des dérivés de la L-arginine, de l'ornithine ou de la lysine tels que décrits dans les demandes WO 93/24126, WO 95/01972, WO 95/24382, WO 95/09619 et WO 95/22968 (les acides aminés sont bien évidemment exclus de cette catégorie car 30 sans activité sur la voie de synthèse du NO ; quant à la L-arginine, elle est le substrat naturel de la NO synthase).

Les inhibiteurs de NO synthase de type non amino-acide, peuvent être des composés de la famille des guanidines, des isothioureas, des nitro- ou cyano-aryles, des amino-pyridines ou amino-pyrimidines, des amidines, des indazoles ou des imidazoles ainsi 35 que des hétérocycles substitués ou des pipéridines condensées.

Les guanidines inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO 95/28377, WO 91/04023, WO 94/21621, WO 96/18607 et WO 96/18608.

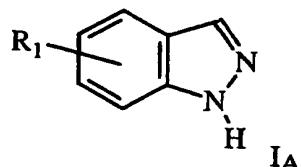
5 Les isothiourées inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO 95/09619, WO 96/09286, WO 94/12165, WO 96/14842, WO 96/18607, WO 96/18608, WO 96/09286, EP 717040 et EP 718294.

Les nitro- ou cyano-aryles inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans la demande WO 94/12163.

10 Les amino-pyridines ou amino-pyrimidines inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO 94/14780, WO 96/18616, WO 96/18617, WO 98/45294, WO 98/24766, WO 00/02860, WO 99/62883, WO 99/10339, WO 00/09130, JP 98/001470, JP 98/120654 et JP 98/036351.

15 Les amidines inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO 95/11014, WO 96/01817, WO 95/05363, WO 95/11231, WO 96/14844, WO 96/19440, WO 98/42696, WO 98/158934, WO 98/50380, WO 98/50382, JP 98/265450, ou des composés tels que la N-phényl-2-thiophènecarboximidamide.

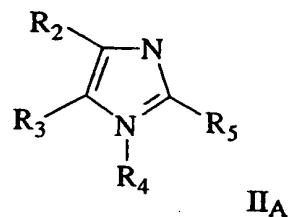
Les indazoles inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans la demande WO 98/02442 ou bien des composés de formule générale IA



20

dans laquelle R<sub>1</sub> représente un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical nitro, halo, alkyle inférieur ou alkoxy inférieur.

Les imidazoles inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés de formule générale IIA



25

dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent, indépendamment l'atome d'hydrogène, le radical halo, hydroxy, amino, alkyle ou alkoxy, ou R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont liés ensemble et forment le radical phényle condensé avec le cycle imidazole, le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux hydroxy, trifluorométhyle, halo, carboxy, alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou alkényle inférieur ; R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, amino, alkyle inférieur amino ou phényle, le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux hydroxy, trifluorométhyle, halo, carboxy, alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou alkényle inférieur ; R<sub>5</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, amino, alkyle inférieur amino.

Tel qu'il est utilisé ici, le terme inférieur en référence aux groupes alkyle et alkoxy désigne des groupes hydrocarbonés aliphatiques saturés, linéaires, ou ramifiés, comportant de 1 à 6 atomes de carbone comme, par exemple, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, t-butyle, méthoxy et éthoxy. En référence aux groupes alkényle, le terme inférieur désigne des groupes comportant de 2 à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs doubles ou triples liaisons comme, par exemple, les groupes vinyle, allyle, propényle, isopropényle, pentényle, butényle, hexanyle, propényle et butadiényle. Le terme halo signifie chloro, bromo, iodo ou fluoro.

Les piperidines condensés peuvent être les composés tels que définis dans la demande EP 870763.

Les hétérocycles substitués peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO 98/50372, WO 98/42667, WO 98/46611, WO 99/05131, WO 99/01455, JP 98/182618.

De préférence, l'inhibiteur de NO synthase est un composé de type amino-acide et plus particulièrement un dérivé de la L-arginine, de l'ornithine ou de la lysine, ou un composé de la famille des guanidines, des isothiourées, des nitro- ou cyano-aryles, des amino-pyridines ou amino-pyrimidines, des amidines, des indazoles ou des imidazoles.

L'antioxydant métabolique peut être choisi parmi le dithiothreitol, le pyritinol, les composés tels que définis dans la demande EP 381 439, l'acide lipoïque (sous forme racémique ou d'énanthiomères) et ses dérivés, les composés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine, et les peptides comportant au moins deux résidus cystéine. De préférence, les dérivés de l'acide lipoïque sont les composés tels

que définis dans les demandes EP 855396, EP 236929, EP 869126, FR 2707983, WO 99/45922 et JP 94227979.

L'invention a plus particulièrement pour objet une composition ou un produit tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'inhibiteur de NO synthase est choisi parmi la

5 L-nitro-arginine (LNA), l'ester méthylique de la L-nitro-arginine (LNAME), la L-N-monométhylarginine (LNMMa), l'aminoguanidine, l'agmatine, la 2-amino-1-(méthylamino)benzimidazole, le 5-nitro-indazole, 6-nitro-indazole, le 7-nitro-indazole, le 1,2-(trifluorométhylphényle) imidazole (TRIM), la 2-amino-4-méthyl-6-(2-aminoéthyl)pyridine, la 2-iminopipéridine, la 2-iminohomopipéridine, la 2-imino-10 5,6-dihydro-1,3-thiazine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-oxazine, la N-phényl-2-thiophènecarboximidamide, la 2-iminotétrahydropyrimidine, la S-éthylisothiourée, la S-méthyl-L-thiocitrulline ou la S-éthyl-L-thiocitrulline.

L'invention a plus particulièrement pour objet une composition ou un produit tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'antioxydant métabolique est l'acide lipoïque, sous forme racémique ou d'énanthiomère.

De manière préférentielle, l'invention a également pour objet une composition ou un produit tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que l'inhibiteur de NO synthase est un inhibiteur de NO synthase neuronale et/ou inducible.

20 Les composés inhibiteurs de NO synthase et les antioxydants métaboliques sont commerciaux ou peuvent être préparés par les méthodes connues de l'homme de l'art (ou par analogie à ces dernières) (P. Hamley et al., Bioorganic and medicinal chemistry letters, vol. 5 (15), 1573-1576 (1995) ; W. M. Moore et al., J. Med. Chem., 39, 669-672 (1996) ; E. P. Garvey et al., The Journal of Biological Chemistry, vol. 269(43), 26669-26676 (1994)).

25 Tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans le présent texte ont la signification connue de l'homme de l'art. Par ailleurs, tous les brevets (ou demandes de brevet) ainsi que les autres références bibliographiques sont incorporés par référence.

30 Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

PARTIE EXPÉRIMENTALE :Etude pharmacologique des produits de l'invention

- L'activité des composés de l'invention a été évaluée *in vivo* sur un modèle de neurotoxicité au MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine).
- 5 L'administration de MPTP produit un syndrome similaire à la maladie de Parkinson résultant d'une dégénération des neurones nigrostriataux dopaminergiques. Ceci a été observé chez l'homme, le primate et la souris [Langston JW et Ballard PA, Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine, N. Engl. J. Med. 309, 310 (1983) ; Burns RS et al.,  
10 A primate model of parkinsonism : selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80, 4546-4550 (1983), Heikkila, RE. et al., Dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine in mice, Science, 224, 1451-1453 (1984)].
- 15 On injecte trois fois à 2 heures d'intervalle 15-20 mg/kg de MPTP par voie intrapéritoneale à des souris (C57BL6) pesant 15-25 g. Les produits sont injectés par voie orale 90 minutes avant chaque injection de MPTP et 90 min après la dernière et 24 h après la première injection de MPTP. Les souris sont sacrifiées 24 heures après la dernière injection de MPTP. Le striatum est prélevé et son taux de dopamine est mesuré par chromatographie liquide haute performance couplée à une détection 20 électrochimique. Le coefficient d'efficacité des composés est calculé par le rapport au taux de dopamine du groupe produit + MPTP / taux de dopamine du groupe MPTP seul. Un produit dont le coefficient d'efficacité est à 1,5 est considéré comme bénéfique.
- 25 Soit A l'inhibiteur de NO synthase et B l'antioxydant métabolique.

Exemple 1

Composé AB, combinaison des principes actifs A et B. Composé A : le N-phényl-2-thiophènecarboximidamine, inhibiteur puissant des NO synthases. Composé B : la forme réduite de l'acide lipoïque, antioxydant métabolique.

- 30 Composé de l'exemple 1 : 4 groupes d'animaux sont constitués :

- Groupe 1 : traité avec le MPTP.  
Groupe 2 : traité avec A (3 mg/kg) + MPTP.

- Groupe 3 : traité avec B (10 mg/kg) + MPTP.  
 Groupe 4 : traité avec AB + MPTP.

N° du groupe	Taux de dopamine ng/mg de tissu	Coefficient d'efficacité
1	3,24	-
2	3,77	1,16
3	3,81	1,17
4	5,21	1,60

Les résultats montrent que l'acide lipoïque, sous forme réduite, utilisé comme antioxydant métabolique à la dose de 10 mg/kg est inactif pour protéger l'animal de la chute de dopamine survenant après injection de MPTP. Le N-phényl-2-thiophènecarboximidamine utilisé comme inhibiteur de NO synthase à la dose de 3 mg/kg est également inactif. Par contre, l'association des deux composés se révèle active pour restaurer le taux de dopamine des animaux soumis à la neurotoxicité du MPTP.

10 **Exemple 2**

Composé AB, combinaison des principes actifs A et B. Composé A : la NGnitroarginine, inhibiteur puissant des NO synthases constitutives et inducibles. Composé B : la forme réduite de l'acide lipoïque, antioxydant métabolique.

Composé de l'exemple 2 : 4 groupes d'animaux sont constitués :

- 15      Groupe 1 : traité avec le MPTP.  
           Groupe 2 : traité avec A (3 mg/kg) + MPTP.  
           Groupe 3 : traité avec B (10 mg/kg) + MPTP.  
           Groupe 4 : traité avec AB + MPTP.

N° du groupe	Taux de dopamine ng/mg de tissu	Coefficient d'efficacité
1	4,11	-
2	6,98	1,69
3	4,48	1,09
4	8,65	2,1

La NGnitro-arginine utilisée en tant qu'inhibiteur des NO synthases, active à la dose de 3 mg/kg, a une efficacité augmentée lorsqu'elle est associée à l'acide lipoïque.

Les résultats expérimentaux des exemples 1 et 2 montrent donc un effet potentialisateur voire une synergie entre les deux types de composés.

**REVENDICATIONS**

1. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une ou plusieurs substance(s) inhibitrice(s) de NO synthase et une ou plusieurs substance(s) antioxydante(s) métabolique(s) contenant au moins deux groupements thiols et 5 intervenant dans le statut redox des groupements thiols, et éventuellement un support pharmaceutiquement acceptable.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant, à titre de principe actif, une substance inhibitrice de NO synthase et une substance antioxydante métabolique.
- 10 3. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que la substance inhibitrice de NO synthase et la substance antioxydante métabolique sont sous forme séparée.
4. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle l'antioxydant métabolique est le dithiothreitol, le pyritinol, l'acide lipoïque ou ses dérivés, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine, ou 15 les peptides comportant au moins deux résidus cystéines.
5. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que la substance inhibitrice de NO synthase et la substance antioxydante métabolique sont sous forme de sel.
- 20 6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce que le sel est formé à partir d'un dérivé de la substance inhibitrice de NO synthase contenant au moins un groupe basique et d'un dérivé de la substance antioxydante métabolique contenant au moins un groupe acide.
7. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 5 à 6, dans laquelle 25 l'antioxydant métabolique est l'acide lipoïque ou ses dérivés, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine.
8. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle l'inhibiteur de NO synthase est de type amino acide, ou un composé de la famille des guanidines, des isothiourées, des nitro- ou cyano-aryles, des amino- 30 pyridines ou amino-pyrimidines, des amidines, des indazoles ou des imidazoles.

- 9.** Composition pharmaceutique selon la revendication 8, dans laquelle l'inhibiteur de NO synthase de type amino-acide est un dérivé de la L-arginine, de l'ornithine ou de la lysine.
- 10.** Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 8, dans laquelle l'inhibiteur de NO synthase est choisi parmi la L-nitro-arginine, l'ester méthylique de la L-nitro-arginine, la L-N-monométhylarginine, l'aminoguanidine, l'agmatine, la 2-amino-1-(méthylamino)benzimidazole, le 5-nitro-indazole, 6-nitro-indazole, le 7-nitro-indazole, le 1,2-(trifluorométhylphényl) imidazole, la 2-amino-4-méthyl-6-(2-aminoéthyl)pyridine, la 2-iminopipéridine, la 2-iminohomopipéridine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-thiazine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-oxazine, la 2-iminotétrahydropyrimidine, la N-phényl-2-thiophènecarboximidamide, la S-éthylisothiourée, la S-méthyl-L-thiocitrulline ou la S-éthyl-L-thiocitrulline.
- 11.** Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle l'antioxydant métabolique est l'acide lipoïque, sous forme racémique ou d'énanthiomère.
- 12.** Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle l'inhibiteur de NO synthase est un inhibiteur de NO synthase neuronale et/ou inducible.
- 13.** Produit comprenant une ou plusieurs substance(s) inhibitrice(s) de NO synthase et une ou plusieurs substance(s) antioxydante(s) métabolique(s) contenant au moins deux groupements thiols et intervenant dans le statut redox des groupements thiols, en tant que produit de combinaison sous forme séparée, pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans le traitement de pathologies dans lesquelles le monoxyde d'azote et le statut redox des groupements thiols sont impliqués.
- 14.** Produit selon la revendication 13, dans le traitement des troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires, du choc septique, des irradiations radioactives, des radiations solaires, des transplantations d'organes, des troubles du système nerveux central ou périphérique, des maladies prolifératives et inflammatoires, des maladies autoimmunes et virales, du diabète et ses complications, des maladies génétiques autosomiques et toutes les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement de monoxyde d'azote et/ou impliquant le statut redox des groupements thiols.

- 15.** Produit selon la revendication 14, pour le traitement des troubles cérébrovasculaires et cardiovasculaires tels que la migraine, l'hypertension artérielle, les infarctus cardiaques et cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique, les ischémies et les thromboses.
- 5      **16.** Produit selon la revendication 14, pour le traitement des troubles du système nerveux central ou périphérique tels que les maladies neurodégénératives, la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moëlle épinière, l'addiction aux opiacés, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les désordres cognitifs, les encéphalopathies, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les troubles alimentaires.
- 10     **17.** Produit selon la revendication 14, pour le traitement des maladies prolifératives et inflammatoires telles que le cancer, l'athérosclérose, l'hypertension pulmonaire, la glomérulonéphrite, l'hypertension portale, la cataracte, le psoriasis, l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, les fibroses, les amyloïdoses, les inflammations du système gastrointestinal ou du système pulmonaire et des voies aériennes.
- 15     **18.** Produit selon la revendication 14, pour le traitement des maladies autoimmunes et virales telles que le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications incluant les rétinopathies, les néphropathies et les polyneuropathies, la sclérose en plaque, les myopathies.
- 20     **19.** Produit selon l'une des revendications 13 à 18, dans lequel l'inhibiteur de NO synthase est un composé de type amino-acide ou un composé de la familles des guanidines, des isothiourées, des nitro- ou cyano-aryles, des amino-pyridines ou amino-pyrimidines, des amidines, des indazoles ou des imidazoles.
- 25     **20.** Produit selon la revendication 19, dans laquelle l'inhibiteur de NO synthase de type amino-acide est un dérivé de la L-arginine, de l'ornithine ou de la lysine.
- 30     **21.** Produit selon l'une des revendications 13 à 19, dans lequel l'inhibiteur de NO synthase est choisi parmi la L-nitro-arginine, l'ester méthylique de la L-nitro-arginine, la L-N-monométhylarginine, l'aminoguanidine, l'agmatine, la 2-amino-1-(méthylamino)benzimidazole, le 5-nitro-indazole, 6-nitro-indazole, le 7-nitro-indazole, le 1,2-(trifluorométhylphényl) imidazole, la 2-amino-4-méthyl-6-(2-aminoéthyl)pyridine, la 2-iminopipéridine, la 2-iminohomopipéridine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-thiazine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-oxazine, la

2-iminotétrahydropyrimidine, la N-phényl-2-thiophènecarboximidamide, la S-éthylisothiourée, la S-méthyl-L-thiocitrulline ou la S-éthyl-L-thiocitrulline.

- 5       **22.** Produit selon l'une des revendications 13 à 21, dans lequel l'antioxydant métabolique est le dithiothreitol, le pyritinol, l'acide ou ses dérivés, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine, ou les peptides comportant au moins deux résidus cystéines.
- 10      **23.** Produit selon l'une des revendications 13 à 22, dans lequel l'antioxydant métabolique est l'acide lipoïque, sous forme racémique ou d'énanthiomères.
- 10      **24.** Produit selon l'une des revendications 13 à 23, dans lequel l'inhibiteur de NO synthase est un inhibiteur de NO synthase neuronale et/ou inductible.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



PCT

(43) Date de la publication internationale  
12 octobre 2000 (12.10.2000)

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 00/59448 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:

A61K 31/385

(74) Mandataire: BOURGOIN, André; Beaufour IPSEN - S.C.A.F., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/00812

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 31 mars 2000 (31.03.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:

99/04134 2 avril 1999 (02.04.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:

8 mars 2001

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

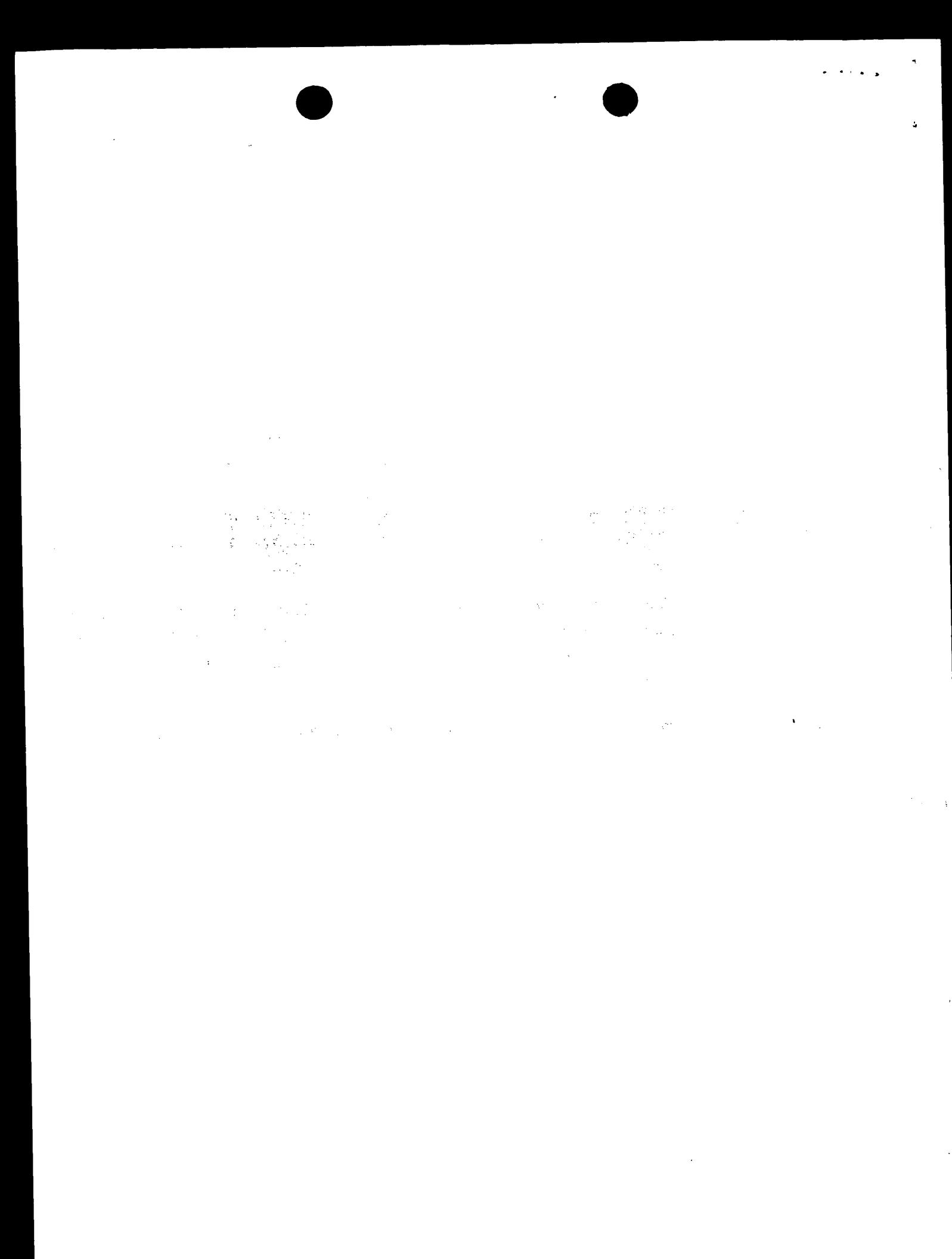
(54) Title: ASSOCIATION OF NO-SYNTHASE INHIBITOR(S) AND METABOLIC ANTIOXIDANT(S)

(54) Titre: ASSOCIATION D'INHIBITEUR(S) DE NO SYNTHASE ET D'ANTIOXYDANT(S) METABOLIQUE(S)

WO 00/59448 A3

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition comprising as an active ingredient one or several substances interfering with the synthesis of nitrogen monoxide by inhibiting NO-synthase and one or several metabolic antioxidants containing thiol groups and intervening in the redox status of the thiol groups, and optionally a pharmaceutically acceptable support. The invention also relates to a product containing one or several NO-synthase inhibitors and one or several metabolic antioxidants intervening in the redox status of the thiol groups, as a combined product in a separated form of said active ingredients.

(57) Abrégé: L'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une ou plusieurs substance(s) interférant avec la synthèse de monoxyde d'azote par inhibition de NO synthase et un ou plusieurs antioxydant(s) métabolique(s) contenant des groupements thiols et intervenant dans le statut redox des groupements thiols, et éventuellement un support pharmaceutiquement acceptable. L'invention concerne également un produit comprenant une ou plusieurs substance(s) inhibitrice(s) de NO synthase et un ou plusieurs antioxydant(s) métabolique(s) intervenant dans le statut redox des groupements thiols, en tant que produit de combinaison, sous forme séparée, de ces principes actifs.





## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :  A61K		A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/59448  (43) Date de publication internationale: 12 octobre 2000 (12.10.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00812  (22) Date de dépôt international: 31 mars 2000 (31.03.00)		(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Données relatives à la priorité: 99/04134 2 avril 1999 (02.04.99) FR		Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>	
(71) Déposant ( <i>pour tous les Etats désignés sauf US</i> ): SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants ( <i>US seulement</i> ): AUGUET, Michel [FR/FR]; 29, rue de la Butte de Rheim, F-91120 Palaiseau (FR). HARNETT, Jeremiah [IE/FR]; 32, allée de la Bergerie, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). CHABRIER de LASSAUNIERE, Pierre-Etienne [FR/FR]; 134, quai Louis Blériot, F-75016 Paris (FR).			
(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Beaufour IPSEN - S.C.A.F., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).			

(54) Title: ASSOCIATION OF NO-SYNTHASE INHIBITOR(S) AND METABOLIC ANTIOXIDANT(S)

(54) Titre: ASSOCIATION D'INHIBITEUR(S) DE NO SYNTHASE ET D'ANTIOXYDANT(S) METABOLIQUE(S)

## (57) Abstract

The invention relates to a pharmaceutical composition comprising as an active ingredient one or several substances interfering with the synthesis of nitrogen monoxide by inhibiting NO-synthase and one or several metabolic antioxidants containing thiol groups and intervening in the redox status of the thiol groups, and optionally a pharmaceutically acceptable support. The invention also relates to a product containing one or several NO-synthase inhibitors and one or several metabolic antioxidants intervening in the redox status of the thiol groups, as a combined product in a separated form of said active ingredients.

## (57) Abrégé

L'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une ou plusieurs substance(s) interférant avec la synthèse de monoxyde d'azote par inhibition de NO synthase et un ou plusieurs antioxydant(s) métabolique(s) contenant des groupements thiols et intervenant dans le statut redox des groupements thiols, et éventuellement un support pharmaceutiquement acceptable. L'invention concerne également un produit comprenant une ou plusieurs substance(s) inhibitrice(s) de NO synthase et un ou plusieurs antioxydant(s) métabolique(s) intervenant dans le statut redox des groupements thiols, en tant que produit de combinaison, sous forme séparée, de ces principes actifs.

***UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION***

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**ASSOCIATION D'INHIBITEUR(S) DE NO SYNTHASE  
ET D'ANTIOXYDANT(S) METABOLIQUE(S)**

L'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, au moins une substance interférant avec la synthèse de monoxyde d'azote par inhibition de NO synthase et au moins un antioxydant métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols, et éventuellement un support pharmaceutiquement acceptable. L'invention concerne également un produit comprenant au moins une substance inhibitrice de NO synthase et au moins un antioxydant métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols, en tant que produit de combinaison, sous forme séparée, de ces principes actifs.

Une composition pharmaceutique et un produit selon l'invention sont intéressants dans le traitement de pathologies où le monoxyde d'azote et le métabolisme d'antioxydants (tels que la vitamine E ou le glutathion) ainsi que le statut redox des groupements thiols sont impliqués, et notamment :

- . les troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires comprenant, par exemple, la migraine, l'hypertension artérielle, les infarctus cardiaques ou cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique, les ischémies et les thromboses ;
- . le choc septique, les irradiations radioactives, les radiations solaires, les transplantations d'organes ;
- . les troubles du système nerveux central ou périphérique comme, par exemple, les maladies neurodégénératives où l'on peut notamment citer, les infarctus cérébraux, les démences séniles, y compris la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson, la maladie de Creutzfeld Jacob, les maladies dues aux prions, la sclérose latérale amyotrophique mais aussi la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moëlle épinière, l'addiction aux opiacés, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les désordres cognitifs, les encéphalopathies, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les troubles alimentaires (anorexie, boulimie...) ;
- . les maladies prolifératives et inflammatoires comme, par exemple, le cancer, l'athérosclérose, l'hypertension pulmonaire, la glomérulonéphrite, l'hypertension portale, la cataracte, le psoriasis, l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, les fibroses, les

- amyloïdoses, les inflammations du système gastrointestinal (colite, maladie de Crohn) ou du système pulmonaire et des voies aériennes (asthme, sinusites) ainsi que les hypersensibilités de contact ou retardées ;
- 5 . les maladies autoimmunes et virales telles que le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications incluant les rétinopathies, les néphropathies et les polyneuropathies, la sclérose en plaque, les myopathies ;
- 10 . les maladies génétiques autosomiques comme la maladie d'Unverricht-Lunborg ;
- . les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement de monoxyde d'azote et/ou du métabolisme du glutathion et du statut redox des groupement thiols.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication du monoxyde d'azote ou d'un dysfonctionnement du métabolisme du glutathion (Kerwin et al., Nitric oxide : a new paradigm for second messengers, J. Med. Chem. 38, 4343-4362, 1995 ; Packer et al., Alpha-lipoic acid as biological antioxidant, Free Radical Biology & Medicine 19, 227-250, 1995). C'est le cas notamment dans la maladie de Parkinson qui illustre l'invention (Beal MF, Excitotoxicity and nitric oxide in Parkison's disease pathogenesis. Ann. Neurol. 44[Suppl 1], S110-S114, 1998 ; Donato A et al., Gluthathione in Parkinson's disease : a link between oxidative stress and mitochondrial damage. Ann. Neurol. 32, 20 S111-S115, 1992). Dans ce contexte, les médicaments pouvant inhiber la formation du monoxyde d'azote et/ou rétablir la fonctionnalité biologique des groupements thiols ou du glutathion peuvent apporter des effets bénéfiques. Comme cela est exposé dans la partie expérimentale, l'association d'un inhibiteur de NO synthase et d'un antioxydant métabolique, principes actifs agissant par des mécanismes différents, 25 augmente de façon inattendue l'effet thérapeutique de ces principes actifs. Cette invention est particulièrement bien illustrée dans un modèle pathologique expérimental de maladie de Parkinson's : l'intoxication au MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine).

L'invention a donc pour objet une composition pharmaceutique comprenant, à titre de 30 principe actif, une ou plusieurs substance(s) interférant avec la synthèse de monoxyde d'azote par inhibition de NO synthase et une ou plusieurs substance(s) antioxydante(s) métaboliques contenant au moins deux groupements thiols et intervenant dans le statut redox des groupements thiols, et éventuellement un support pharmaceutiquement acceptable.

L'invention a plus particulièrement pour objet une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une substance interférant avec la synthèse de monoxyde d'azote par inhibition de NO synthase et une substance antioxydante métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols.

- 5 Dans le terme inhibiteur de NO synthase, il faut comprendre tout inhibiteur spécifique ou non spécifique de l'une de ses isoformes, qu'elle soit constitutive (neuronale ou endothéliale) ou inducible (Kerwin et al., Nitric oxide : a new paradigm for second messengers, J. Med. Chem. 38, 4343-4362, 1995). Les inhibiteurs de NO synthase selon l'invention peuvent être choisis, par exemple, parmi certains dérivés d'acides  
10 aminés tels que les dérivés de la L-arginine, les guanidines, les isothiourées, les nitro- ou cyano-aryles, les amino-pyridines ou amino-pyrimidines, les amidines, les indazoles ou les imidazoles tels que définis ci-après.

Dans le terme substance antioxydante métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols, il faut comprendre toute substance chimique possédant au moins  
15 deux groupement thiols capables de former par oxydation un pont disulfure intra ou intermoléculaire, cette substance pouvant se trouver sous la forme réduite ou oxydée. De tels composés permettent la chélation des cations divalents, la régénération d'antioxydants comme la vitamine E ou le glutathion, et interviennent dans le statut redox des groupements thiols. Les substances antioxydantes métaboliques selon  
20 l'invention peuvent être choisies, par exemple, parmi le dithiothreitol, le pyritinol, l'acide lipoïque (Packer et al., Alpha-lipoic acid as biological antioxidant, Free Radical Biology & Medicine 19, 227-250, 1995) ou ses dérivés tels que définis ci-après, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine, ou bien les peptides comportant au moins deux résidus cystéines. Ces substances peuvent être  
25 naturelles ou synthétiques.

Dans une composition pharmaceutique selon l'invention, l'inhibiteur de NO synthase et la substance antioxydante métabolique peuvent se présenter sous forme séparée ou sous forme combinée en formant un sel. Bien entendu, la formation d'un sel n'est envisagée que si l'un des principes actifs présente un groupement acide et l'autre principe actif un groupement basique. De préférence, le sel est formé à partir d'un dérivé de la substance inhibitrice de NO synthase contenant au moins un groupe basique et d'un dérivé de l'antioxydant métabolique contenant un groupement acide. Ainsi, l'inhibiteur de NO synthase peut être choisi, par exemple, parmi les composés tels que définis ci-après. L'antioxydant métabolique peut être choisi, par exemple, parmi l'acide lipoïque ou ses dérivés tels que définis ci-après, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine.

- L'invention a également pour objet un produit comprenant une ou plusieurs substance(s) inhibitrice(s) de NO synthase et une ou plusieurs substance(s) antioxydante(s) métabolique(s) contenant au moins deux groupements thiols et intervenant dans le statut redox des groupements thiols, en tant que produit de
- 5 combinaison, sous forme séparée, pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans le traitement de pathologies dans lesquelles le monoxyde d'azote et le statut redox des groupements thiols sont impliqués telles que les troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires, le choc septique, les irradiations radioactives, les radiations solaires, les transplantations d'organes, les troubles du système nerveux central ou
- 10 périphérique particulièrement bien représentée par la maladie de Parkison, les maladies prolifératives et inflammatoires, les maladies autoimmunes et virales, le diabète et ses complications, les maladies génétiques autosomiques et toutes les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement de monoxyde d'azote et/ou impliquant le statut redox des groupements thiols.
- 15 Dans une composition pharmaceutique ou un produit selon l'invention, l'inhibiteur de NO synthase et l'antioxydant métabolique peuvent se présenter à des doses qui peuvent être identiques ou différentes. Les dosages sont choisis en fonction des composés associés à des diluants ou excipients appropriés.
- 20 L'inhibiteur de NO synthase et l'antioxydant métabolique peuvent être administrés de manière simultanée ou séquentielle, par la même voie d'administration ou par des voies différentes, suivant qu'ils se présentent sous forme séparée ou combinée. De préférence, les voies d'administration sont orale, parentérale ou topique.
- 25 Parmi les inhibiteurs de NO synthase, on peut définir les composés de type amino-acide, de type non amino-acide et de type amine aromatique. Les inhibiteurs de NO synthase de type amino-acide peuvent être des composés tels que décrits dans les demandes WO 95/00505, WO 94/12163, WO 96/06076, WO 98/28257, ou bien des dérivés de la L-arginine, de l'ornithine ou de la lysine tels que décrits dans les demandes WO 93/24126, WO 95/01972, WO 95/24382, WO 95/09619 et WO 95/22968 (les acides aminés sont bien évidemment exclus de cette catégorie car
- 30 sans activité sur la voie de synthèse du NO ; quant à la L-arginine, elle est le substrat naturel de la NO synthase).
- 35 Les inhibiteurs de NO synthase de type non amino-acide, peuvent être des composés de la famille des guanidines, des isothiourées, des nitro- ou cyano-aryles, des amino-pyridines ou amino-pyrimidines, des amidines, des indazoles ou des imidazoles ainsi que des hétérocycles substitués ou des pipéridines condensées.

Les guanidines inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO 95/28377, WO 91/04023, WO 94/21621, WO 96/18607 et WO 96/18608.

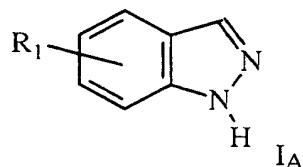
5 Les isothiourées inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO 95/09619, WO 96/09286, WO 94/12165, WO 96/14842, WO 96/18607, WO 96/18608, WO 96/09286, EP 717040 et EP 718294.

Les nitro- ou cyano-aryles inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans la demande WO 94/12163.

10 Les amino-pyridines ou amino-pyrimidines inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO 94/14780, WO 96/18616, WO 96/18617, WO 98/45294, WO 98/24766, WO 00/02860, WO 99/62883, WO 99/10339, WO 00/09130, JP 98/001470, JP 98/120654 et JP 98/036351.

15 Les amidines inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO 95/11014, WO 96/01817, WO 95/05363, WO 95/11231, WO 96/14844, WO 96/19440, WO 98/42696, WO 98/158934, WO 98/50380, WO 98/50382, JP 98/265450, ou des composés tels que la N-phényl-2-thiophènecarboximidamide.

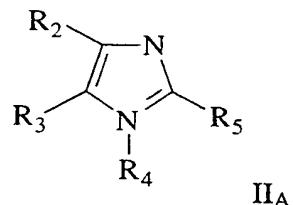
Les indazoles inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans la demande WO 98/02442 ou bien des composés de formule générale IA



20

dans laquelle R<sub>1</sub> représente un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical nitro, halo, alkyle inférieur ou alkoxy inférieur.

Les imidazoles inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés de formule générale II<sub>A</sub>



25

dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent, indépendamment l'atome d'hydrogène, le radical halo, hydroxy, amino, alkyle ou alkoxy, ou R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont liés ensemble et forment le radical phényle condensé avec le cycle imidazole, le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux 5 hydroxy, trifluorométhyle, halo, carboxy, alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou alkényle inférieur ; R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, amino, alkyle inférieur amino ou phényle, le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux hydroxy, trifluorométhyle, halo, carboxy, alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou alkényle 10 inférieur ; R<sub>5</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, amino, alkyle inférieur amino.

Tel qu'il est utilisé ici, le terme inférieur en référence aux groupes alkyle et alkoxy désigne des groupes hydrocarbonés aliphatiques saturés, linéaires, ou ramifiés, comportant de 1 à 6 atomes de carbone comme, par exemple, méthyle, éthyle, 15 propyle, isopropyle, butyle, t-butyle, méthoxy et éthoxy. En référence aux groupes alkényle, le terme inférieur désigne des groupes comportant de 2 à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs doubles ou triples liaisons comme, par exemple, les groupes vinyle, allyle, propényle, isopropényle, pentényle, butényle, hexanyle, propényle et butadiényle. Le terme halo signifie chloro, bromo, iodo ou fluoro.

20 Les piperidines condensés peuvent être les composés tels que définis dans la demande EP 870763.

Les hétérocycles substitués peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO 98/50372, WO 98/42667, WO 98/46611, WO 99/05131, WO 99/01455, JP 98/182618.

25 De préférence, l'inhibiteur de NO synthase est un composé de type amino-acide et plus particulièrement un dérivé de la L-arginine, de l'ornithine ou de la lysine, ou un composé de la famille des guanidines, des isothiourées, des nitro- ou cyano-aryles, des amino-pyridines ou amino-pyrimidines, des amidines, des indazoles ou des imidazoles.

30 L'antioxydant métabolique peut être choisi parmi le dithiothreitol, le pyritinol, les composés tels que définis dans la demande EP 381 439, l'acide lipoïque (sous forme racémique ou d'énanthiomères) et ses dérivés, les composés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine, et les peptides comportant au moins deux résidus cystéine. De préférence, les dérivés de l'acide lipoïque sont les composés tels

que définis dans les demandes EP 855396, EP 236929, EP 869126, FR 2707983, WO 99/45922 et JP 94227979.

L'invention a plus particulièrement pour objet une composition ou un produit tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'inhibiteur de NO synthase est choisi parmi la

5 L-nitro-arginine (LNA), l'ester méthylique de la L-nitro-arginine (LNAME), la L-N-monométhylarginine (LNMMa), l'aminoguanidine, l'agmatine, la 2-amino-1-(méthylamino)benzimidazole, le 5-nitro-indazole, 6-nitro-indazole, le 7-nitro-indazole, le 1,2-(trifluorométhylphényle) imidazole (TRIM), la 2-amino-4-méthyl-6-(2-aminoéthyl)pyridine, la 2-iminopipéridine, la 2-iminohomopipéridine, la 2-imino-10 5,6-dihydro-1,3-thiazine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-oxazine, la N-phényl-2-thiophènecarboximidamide, la 2-iminotétrahydropyrimidine, la S-éthylisothiourée, la S-méthyl-L-thiocitrulline ou la S-éthyl-L-thiocitrulline.

L'invention a plus particulièrement pour objet une composition ou un produit tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'antioxydant métabolique est l'acide lipoïque, sous forme racémique ou d'énanthiomère.

De manière préférentielle, l'invention a également pour objet une composition ou un produit tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que l'inhibiteur de NO synthase est un inhibiteur de NO synthase neuronale et/ou inducible.

Les composés inhibiteurs de NO synthase et les antioxydants métaboliques sont commerciaux ou peuvent être préparés par les méthodes connues de l'homme de l'art (ou par analogie à ces dernières) (P. Hamley et al., Bioorganic and medicinal chemistry letters, vol. 5 (15), 1573-1576 (1995) ; W. M. Moore et al., J. Med. Chem., 39, 669-672 (1996) ; E. P. Garvey et al., The Journal of Biological Chemistry, vol. 269(43), 26669-26676 (1994)).

25 Tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans le présent texte ont la signification connue de l'homme de l'art. Par ailleurs, tous les brevets (ou demandes de brevet) ainsi que les autres références bibliographiques sont incorporés par référence.

30 Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

**PARTIE EXPÉRIMENTALE :****Etude pharmacologique des produits de l'invention**

- L'activité des composés de l'invention a été évaluée *in vivo* sur un modèle de neurotoxicité au MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine).
- 5    L'administration de MPTP produit un syndrome similaire à la maladie de Parkinson résultant d'une dégénération des neurones nigrostriataux dopaminergiques. Ceci a été observé chez l'homme, le primate et la souris [Langston JW et Ballard PA, Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine, N. Engl. J. Med. 309, 310 (1983) ; Burns RS et al.,
- 10   A primate model of parkinsonism : selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80, 4546-4550 (1983), Heikkila, RE. et al., Dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine in mice, Science, 224, 1451-1453 (1984)].
- 15   On injecte trois fois à 2 heures d'intervalle 15-20 mg/kg de MPTP par voie intrapéritoneale à des souris (C57BL6) pesant 15-25 g. Les produits sont injectés par voie orale 90 minutes avant chaque injection de MPTP et 90 min après la dernière et 24 h après la première injection de MPTP. Les souris sont sacrifiées 24 heures après la dernière injection de MPTP. Le striatum est prélevé et son taux de dopamine est mesuré par chromatographie liquide haute performance couplée à une détection électrochimique. Le coefficient d'efficacité des composés est calculé par le rapport au taux de dopamine du groupe produit + MPTP / taux de dopamine du groupe MPTP seul. Un produit dont le coefficient d'efficacité est à 1,5 est considéré comme bénéfique.
- 20   Soit A l'inhibiteur de NO synthase et B l'antioxydant métabolique.
- 25   Soit A l'inhibiteur de NO synthase et B l'antioxydant métabolique.

**Exemple 1**

Composé AB, combinaison des principes actifs A et B. Composé A : le N-phényl-2-thiophènecarboximidamine, inhibiteur puissant des NO synthases. Composé B : la forme réduite de l'acide lipoïque, antioxydant métabolique.

- 30   Composé de l'exemple 1 : 4 groupes d'animaux sont constitués :

- Groupe 1      : traité avec le MPTP.  
Groupe 2      : traité avec A (3 mg/kg) + MPTP.

- Groupe 3 : traité avec B (10 mg/kg) + MPTP.  
 Groupe 4 : traité avec AB + MPTP.

N° du groupe	Taux de dopamine ng/mg de tissu	Coefficient d'efficacité
1	3,24	-
2	3,77	1,16
3	3,81	1,17
4	5,21	1,60

Les résultats montrent que l'acide lipoïque, sous forme réduite, utilisé comme antioxydant métabolique à la dose de 10 mg/kg est inactif pour protéger l'animal de la chute de dopamine survenant après injection de MPTP. Le N-phényl-2-thiophènecarboximidamine utilisé comme inhibiteur de NO synthase à la dose de 3 mg/kg est également inactif. Par contre, l'association des deux composés se révèle active pour restaurer le taux de dopamine des animaux soumis à la neurotoxicité du MPTP.

10 **Exemple 2**

Composé AB, combinaison des principes actifs A et B. Composé A : la NGnitroarginine, inhibiteur puissant des NO synthases constitutives et inducibles. Composé B : la forme réduite de l'acide lipoïque, antioxydant métabolique.

Composé de l'exemple 2 : 4 groupes d'animaux sont constitués :

- 15 Groupe 1 : traité avec le MPTP.  
 Groupe 2 : traité avec A (3 mg/kg) + MPTP.  
 Groupe 3 : traité avec B (10 mg/kg) + MPTP.  
 Groupe 4 : traité avec AB + MPTP.

N° du groupe	Taux de dopamine ng/mg de tissu	Coefficient d'efficacité
1	4,11	-
2	6,98	1,69
3	4,48	1,09
4	8,65	2,1

La NGnitro-arginine utilisée en tant qu'inhibiteur des NO synthases, active à la dose de 3 mg/kg, a une efficacité augmentée lorsqu'elle est associée à l'acide lipoïque.

Les résultats expérimentaux des exemples 1 et 2 montrent donc un effet potentialisateur voire une synergie entre les deux types de composés.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une ou plusieurs substance(s) inhibitrice(s) de NO synthase et une ou plusieurs substance(s) antioxydante(s) métabolique(s) contenant au moins deux groupements thiols et intervenant dans le statut redox des groupements thiols, et éventuellement un support pharmaceutiquement acceptable.
- 5        2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant, à titre de principe actif, une substance inhibitrice de NO synthase et une substance antioxydante métabolique.
- 10      3. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que la substance inhibitrice de NO synthase et la substance antioxydante métabolique sont sous forme séparée.
- 15      4. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle l'antioxydant métabolique est le dithiothreitol, le pyritinol, l'acide lipoïque ou ses dérivés, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine, ou les peptides comportant au moins deux résidus cystéines.
- 20      5. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que la substance inhibitrice de NO synthase et la substance antioxydante métabolique sont sous forme de sel.
- 25      6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce que le sel est formé à partir d'un dérivé de la substance inhibitrice de NO synthase contenant au moins un groupe basique et d'un dérivé de la substance antioxydante métabolique contenant au moins un groupe acide.
- 30      7. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 5 à 6, dans laquelle l'antioxydant métabolique est l'acide lipoïque ou ses dérivés, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine.
8. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle l'inhibiteur de NO synthase est de type amino acide, ou un composé de la famille des guanidines, des isothiourées, des nitro- ou cyano-aryles, des amino-pyridines ou amino-pyrimidines, des amidines, des indazoles ou des imidazoles.

**9.** Composition pharmaceutique selon la revendication 8, dans laquelle l'inhibiteur de NO synthase de type amino-acide est un dérivé de la L-arginine, de l'ornithine ou de la lysine.

**10.** Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 8, dans laquelle  
5 l'inhibiteur de NO synthase est choisi parmi la L-nitro-arginine, l'ester méthylique de la L-nitro-arginine, la L-N-monométhylarginine, l'aminoguanidine, l'agmatine, la 2-amino-1-(méthylamino)benzimidazole, le 5-nitro-indazole, 6-nitro-indazole, le 7-nitro-indazole, le 1,2-(trifluorométhylphényle) imidazole, la 2-amino-4-méthyl-  
10 6-(2-aminoéthyl)pyridine, la 2-iminopipéridine, la 2-iminohomopipéridine, la 2-imino-  
5,6-dihydro-1,3-thiazine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-oxazine, la 2-iminotétrahydropyrimidine, la N-phényl-2-thiophènecarboximidamide, la S-éthylisothiourée, la S-méthyl-L-thiocitrulline ou la S-éthyl-L-thiocitrulline.

**11.** Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle l'antioxydant métabolique est l'acide lipoïque, sous forme racémique ou  
15 d'énanthiomère.

**12.** Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle l'inhibiteur de NO synthase est un inhibiteur de NO synthase neuronale et/ou inductible.

**13.** Produit comprenant une ou plusieurs substance(s) inhibitrice(s) de NO synthase  
20 et une ou plusieurs substance(s) antioxydante(s) métabolique(s) contenant au moins deux groupements thiols et intervenant dans le statut redox des groupements thiols, en tant que produit de combinaison sous forme séparée, pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans le traitement de pathologies dans lesquelles le monoxyde d'azote et le statut redox des groupements thiols sont impliqués.

**14.** Produit selon la revendication 13, dans le traitement des troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires, du choc septique, des irradiations radioactives, des radiations solaires, des transplantations d'organes, des troubles du système nerveux central ou périphérique, des maladies prolifératives et inflammatoires, des maladies autoimmunes et virales, du diabète et ses complications,  
25 des maladies génétiques autosomiques et toutes les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement de monoxyde d'azote et/ou impliquant le statut redox des groupements thiols.

**15.** Produit selon la revendication 14, pour le traitement des troubles cérébrovasculaires et cardiovasculaires tels que la migraine, l'hypertension artérielle, les infarctus cardiaques et cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique, les ischémies et les thromboses.

5      **16.** Produit selon la revendication 14, pour le traitement des troubles du système nerveux central ou périphérique tels que les maladies neurodégénératives, la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moëlle épinière, l'addiction aux opiacés, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les désordres cognitifs, les encéphalopathies, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les troubles alimentaires.

10     **17.** Produit selon la revendication 14, pour le traitement des maladies prolifératives et inflammatoires telles que le cancer, l'athérosclérose, l'hypertension pulmonaire, la glomérulonéphrite, l'hypertension portale, la cataracte, le psoriasis, l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, les fibroses, les amyloïdoses, les inflammations du système gastrointestinal ou du système pulmonaire et des voies aériennes.

15     **18.** Produit selon la revendication 14, pour le traitement des maladies autoimmunes et virales telles que le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications incluant les rétinopathies, les néphropathies et les polyneuropathies, la sclérose en plaque, les myopathies.

20     **19.** Produit selon l'une des revendications 13 à 18, dans lequel l'inhibiteur de NO synthase est un composé de type amino-acide ou un composé de la familles des guanidines, des isothiourées, des nitro- ou cyano-aryles, des amino-pyridines ou amino-pyrimidines, des amidines, des indazoles ou des imidazoles.

25     **20.** Produit selon la revendication 19, dans laquelle l'inhibiteur de NO synthase de type amino-acide est un dérivé de la L-arginine, de l'ornithine ou de la lysine.

30     **21.** Produit selon l'une des revendications 13 à 19, dans lequel l'inhibiteur de NO synthase est choisi parmi la L-nitro-arginine, l'ester méthylique de la L-nitro-arginine, la L-N-monométhylarginine, l'aminoguanidine, l'agmatine, la 2-amino-1-(méthylamino)benzimidazole, le 5-nitro-indazole, 6-nitro-indazole, le 7-nitro-indazole, le 1,2-(trifluorométhylphényl) imidazole, la 2-amino-4-méthyl-6-(2-aminoéthyl)pyridine, la 2-iminopipéridine, la 2-iminohomopipéridine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-thiazine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-oxazine, la

2-iminotétrahydropyrimidine, la N-phényl-2-thiophènecarboximidamide, la S-éthylisothiourée, la S-méthyl-L-thiocitrulline ou la S-éthyl-L-thiocitrulline.

22. Produit selon l'une des revendications 13 à 21, dans lequel l'antioxydant métabolique est le dithiothreitol, le pyritinol, l'acide ou ses dérivés, les dérivés 5 dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine, ou les peptides comportant au moins deux résidus cystéines.

23. Produit selon l'une des revendications 13 à 22, dans lequel l'antioxydant métabolique est l'acide lipoïque, sous forme racémique ou d'énanthiomères.

24. Produit selon l'une des revendications 13 à 23, dans lequel l'inhibiteur de NO 10 synthase est un inhibiteur de NO synthase neuronale et/ou inducible.

09. 09.3.7 306

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
12 octobre 2000 (12.10.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 00/59448 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
**A61K 31/385**

(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Beaufour IPSEN - S.C.A.F., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/00812

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 31 mars 2000 (31.03.2000)

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/04134 2 avril 1999 (02.04.1999) FR

Publiée:

— *Avec rapport de recherche internationale.*

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 8 mars 2001

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): AUGUET, Michel [FR/FR]; 29, rue de la Butte de Rheims, F-91120 Palaiseau (FR). HARNETT, Jeremiah [IE/FR]; 32, allée de la Bergerie, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). CHABRIER de LASSAUNIERE, Pierre-Etienne [FR/FR]; 134, quai Louis Blériot, F-75016 Paris (FR).



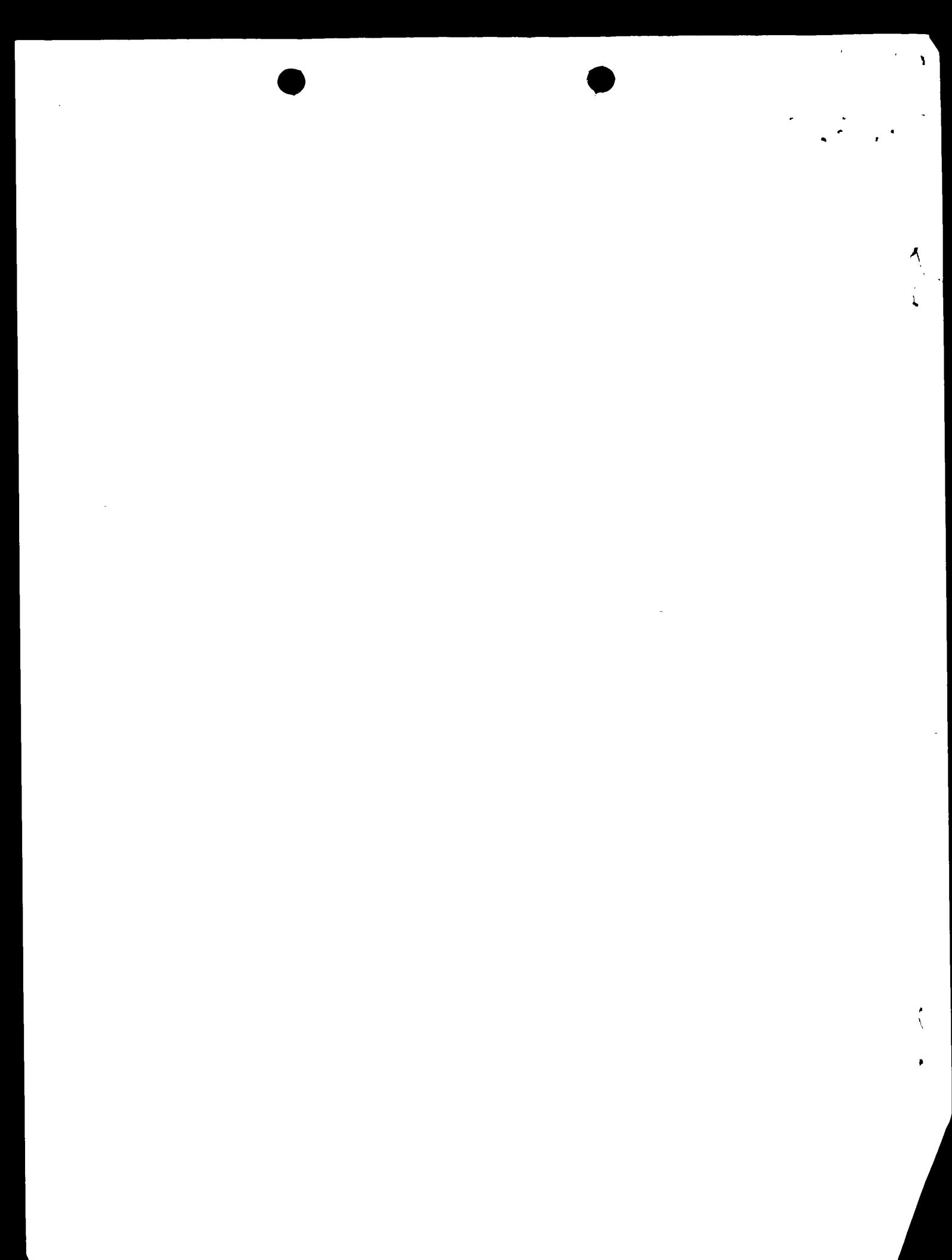
(54) Title: ASSOCIATION OF NO-SYNTHASE INHIBITOR(S) AND METABOLIC ANTIOXIDANT(S)

(54) Titre: ASSOCIATION D'INHIBITEUR(S) DE NO SYNTHASE ET D'ANTIOXYDANT(S) METABOLIQUE(S)

**WO 00/59448 A3**

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition comprising as an active ingredient one or several substances interfering with the synthesis of nitrogen monoxide by inhibiting NO-synthase and one or several metabolic antioxidants containing thiol groups and intervening in the redox status of the thiol groups, and optionally a pharmaceutically acceptable support. The invention also relates to a product containing one or several NO-synthase inhibitors and one or several metabolic antioxidants intervening in the redox status of the thiol groups, as a combined product in a separated form of said active ingredients.

(57) Abrégé: L'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une ou plusieurs substance(s) interférant avec la synthèse de monoxyde d'azote par inhibition de NO synthase et un ou plusieurs antioxydant(s) métabolique(s) contenant des groupements thiols et intervenant dans le statut redox des groupements thiols, et éventuellement un support pharmaceutiquement acceptable. L'invention concerne également un produit comprenant une ou plusieurs substance(s) inhibitrice(s) de NO synthase et un ou plusieurs antioxydant(s) métabolique(s) intervenant dans le statut redox des groupements thiols, en tant que produit de combinaison, sous forme séparée, de ces principes actifs.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: al Application No

PCT/FR 00/00812

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/385

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 99 51097 A (AVICENA GROUP INC) 14 October 1999 (1999-10-14)	1-8, 11-16, 19,23
A	page 38, line 3-5; claims 1,10-15,23-25,35-39,42-44,48,55 page 40, line 19-25; example 2 page 37, line 18-36; table 1 ---	12,24
X	FR 2 110 465 A (RICHARDSON MERRELL SPA) 2 June 1972 (1972-06-02)	1,2,4-9, 11-16, 19,20,22
A	page 2, line 1-22; claims 1,2,5,6; tables 13,14 ---	12,24 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2000

Date of mailing of the international search report

03/11/2000

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No  
PCT/FR 00/00812

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 652 255 A (BRITISH TECHNOLOGY GROUP LIMITED) 29 July 1997 (1997-07-29)  column 14, line 23-33; claims 1,12 ---	1-5,8, 12-14, 17,19, 22,24
X	FR 4 630 M (CENTRE D'ETUDES ET DE REALISATIONS) 28 November 1966 (1966-11-28)  the whole document ---	1,2,4,8, 9,11,13, 14,16, 19,20,22 12,24
A	WO 97 16983 A (UNIV LELAND STANFORD JUNIOR) 15 May 1997 (1997-05-15)  page 8; claims 1,2,6 page 13-14 page 16, line 17-25 page 21, line 19-23 ---	1-4,8,9, 13,14, 16,17, 19,20,22
X	WO 99 06040 A (BERRY C J) 11 February 1999 (1999-02-11)  page 9, line 14 -page 10, line 22 page 11, line 15-28; claims 1,8,23,24 page 13, line 12 -page 14, line 2 page 29, line 14-18 ---	1-5,7, 11-18,23 12,24
X	WO 99 03365 A (NV NUTRICIA) 28 January 1999 (1999-01-28)  page 7, line 11-23; claims 1,4,10; example 2 ---	1-4,7,8, 11,13, 14,17, 19,23 12,24
X	FAUST, ANTJE ET AL: "Effect of lipoic acid on cyclophosphamide-induced diabetes and insulitis in non-obese diabetic mice" INT. J. IMMUNOPHARMACOL. (1994), 16(1), 61-6, XP000874255 the whole document ---	1,2,4,5, 7,11,12
X	WO 98 50004 A (AVON PROD INC) 12 November 1998 (1998-11-12)  page 15, line 16-27; claim 1 page 16, line 1-7 ---	1-4,8, 10,11, 13,14, 17-19, 21,23 12,24
A		-/--

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Interr. Application No

PCT/FR 00/00812

**C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 30012 A (DEFEUDIS FRANCIS V) 3 October 1996 (1996-10-03) page 4, line 27 -page 6, line 15; claims 1-4, 18-24, 36 page 7, line 5-9; example 8 page 8, line 20-22 page 8, line 26-35 ---	1, 2, 13-18
X	US 5 801 203 A (LIPTON STUART A) 1 September 1998 (1998-09-01)  column 2, line 64 -column 3, line 23; table 2 column 11, line 32-38; example 7 column 14, line 45-53; table 3 ---	1-4, 8-16, 18, 19, 21, 23
X	ZIEGLER D.: "Pathogenesis of diabetic neuropathy!. PATHOGENESE DER DIABETISCHEN NEUROPATHIE." DIABETES UND STOFFWECHSEL, (20 NOV 1998) 7/6 (251-266)., XP000866219 the whole document ---	1-4, 8, 10, 13, 14, 18, 21-23
X	US 5 091 180 A (ADMINISTRATORS OF THE TULANE EDUCATIONAL FUND) 25 February 1992 (1992-02-25) column 7-10; claim 1; table II ---	1-4, 8, 10, 13, 14, 18
A	DE 44 20 102 A (ASTA MEDICA AG) 14 December 1995 (1995-12-14)  the whole document ---	1, 2, 4, 5, 7, 11-18, 23
A	RODRIGUEZ-ARIZA A ET AL: "Rapid induction of NF-kappaB binding during liver cell isolation and culture: inhibition by L-NAME indicates a role for nitric oxide synthase." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, (1999 APR 2) 257 (1) 145-8., XP000857974 the whole document ---	1-4, 8, 10, 13, 14, 18, 19, 21, 22
A	LOSKE, C. ET AL: "Cytotoxicity of advanced glycation end products is mediated by oxidative stress" J. NEURAL TRANSM. (1998), 105(8-9), 1005-1015, XP000874257 the whole document ---	1, 3, 4, 8, 10, 11, 13-15

-/-

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr ial Application No  
PCT/FR 00/00812

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SIES H.: "Strategies of antioxidant defense." EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, (1993) 215/2 (213-219)., vol. 215, no. 2, 1993, pages 213-219, XP000874264 the whole document -----	1-8, 10, 11, 13, 14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/FR00/00812

Continuation of box I.2

Claims Nos. 1-25 relate to a composition involving compounds which are defined by desirable features or properties, i.e. « inhibition of NO synthase », « metabolic antioxidant activity » « intervention in the redox status of thiol groups », « inhibition of neuronal NO synthase » and « inhibition of inducible NO synthase ».

Similarly, the claims refer to pathologies « in which nitrogen monoxide and the redox status of thiol groups are involved ».

The Claims include all compositions exhibiting said features or properties, whereas the application provides support in the sense of Article 6 PCT and/or disclosure under the terms of PCT Article 5 for only a highly limited number of such compositions. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of the Claims is impossible. In addition, the claims lack clarity. A chemical compound cannot be substantially defined by its mechanism of action and/or pharmacological profile as is the case in the present application.

Moreover, the present Claims relate to a very large variety of compounds, using terms such as « amino-acid type inhibitor » and « compound of the guanidine family ». The lack of clarity (and/or conciseness) required in Article 6 PCT is such that it is impossible to carry out a meaningful search encompassing the entire scope of the subject matter of the Claims.

For this reason, the search was carried out for the parts of the application which seem clear (and/or concise), supported and sufficiently disclosed, i.e. the parts concerning compositions involving the compounds which are cited in Claims Nos. 4, 7-11 and 19-23 and in the examples, taking into account the description and inventive concept on which the application is based.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

...formation on patent family members

Intern:    Application No

PCT/FR 00/00812

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9951097	A	14-10-1999	AU	3380399 A		25-10-1999
FR 2110465	A	02-06-1972	AU	3460571 A		19-04-1973
			BE	773910 A		31-01-1972
			DE	2150900 A		20-04-1972
			GB	1310658 A		21-03-1973
			NL	7114199 A		18-04-1972
			PH	12920 A		10-10-1979
			ZA	7106628 A		28-06-1972
US 5652255	A	29-07-1997	CA	2122509 A		08-09-1995
FR 4630	M			NONE		
WO 9716983	A	15-05-1997	US	5891459 A		06-04-1999
			US	5852058 A		22-12-1998
			EP	0871376 A		21-10-1998
			JP	2000506496 T		30-05-2000
			US	5861168 A		19-01-1999
			EP	1003500 A		31-05-2000
			WO	9806389 A		19-02-1998
WO 9906040	A	11-02-1999	AU	8768098 A		22-02-1999
WO 9903365	A	28-01-1999	EP	0891719 A		20-01-1999
			AU	8465898 A		10-02-1999
			EP	1001685 A		24-05-2000
WO 9850004	A	12-11-1998	US	5951990 A		14-09-1999
			AU	9414098 A		27-11-1998
			BR	9809384 A		04-07-2000
			CN	1255053 T		31-05-2000
			US	5922335 A		13-07-1999
WO 9630012	A	03-10-1996	AU	5317296 A		16-10-1996
US 5801203	A	01-09-1998	US	5455279 A		03-10-1995
			US	5234956 A		10-08-1993
			US	6071876 A		06-06-2000
			AU	5348194 A		12-04-1994
			EP	0661973 A		12-07-1995
			WO	9406428 A		31-03-1994
			US	5747545 A		05-05-1998
			US	5614560 A		25-03-1997
			US	5506231 A		09-04-1996
			AT	182076 T		15-07-1999
			DE	69229598 D		19-08-1999
			DE	69229598 T		04-11-1999
			EP	0581856 A		09-02-1994
			ES	2134804 T		16-10-1999
			JP	6506690 T		28-07-1994
			WO	9218112 A		29-10-1992
US 5091180	A	25-02-1992		NONE		
DE 4420102	A	14-12-1995		NONE		

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale No
PCT/FR 00/00812

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K31/385

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	WO 99 51097 A (AVICENA GROUP INC) 14 octobre 1999 (1999-10-14)	1-8, 11-16, 19,23
A	page 38, ligne 3-5; revendications 1,10-15,23-25,35-39,42-44,48,55 page 40, ligne 19-25; exemple 2 page 37, ligne 18-36; tableau 1 ----	12,24
X	FR 2 110 465 A (RICHARDSON MERRELL SPA) 2 juin 1972 (1972-06-02)	1,2,4-9, 11-16,
A	page 2, ligne 1-22; revendications 1,2,5,6; tableaux 13,14 ----	19,20,22 12,24 ----
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 octobre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kanbier, D

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale No

PCT/FR 00/00812

**C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 652 255 A (BRITISH TECHNOLOGY GROUP LIMITED) 29 juillet 1997 (1997-07-29)  colonne 14, ligne 23-33; revendications 1,12 ---	1-5, 8, 12-14, 17, 19, 22, 24
X	FR 4 630 M (CENTRE D'ETUDES ET DE REALISATIONS) 28 novembre 1966 (1966-11-28)	1, 2, 4, 8, 9, 11, 13, 14, 16, 19, 20, 22
A	le document en entier ---	12, 24
X	WO 97 16983 A (UNIV LELAND STANFORD JUNIOR) 15 mai 1997 (1997-05-15)  page 8; revendications 1,2,6 page 13-14 page 16, ligne 17-25 page 21, ligne 19-23 ---	1-4, 8, 9, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22
X	WO 99 06040 A (BERRY C J) 11 février 1999 (1999-02-11) page 9, ligne 14 -page 10, ligne 22 page 11, ligne 15-28; revendications 1,8,23,24 page 13, ligne 12 -page 14, ligne 2 page 29, ligne 14-18 ---	1-5, 7, 11-18, 23 12, 24
X	WO 99 03365 A (NV NUTRICIA) 28 janvier 1999 (1999-01-28)	1-4, 7, 8, 11, 13, 14, 17, 19, 23
A	page 7, ligne 11-23; revendications 1,4,10; exemple 2 ---	12, 24
X	FAUST, ANTJE ET AL: "Effect of lipoic acid on cyclophosphamide-induced diabetes and insulitis in non-obese diabetic mice" INT. J. IMMUNOPHARMACOL. (1994), 16(1), 61-6, XP000874255 le document en entier ---	1, 2, 4, 5, 7, 11, 12
X	WO 98 50004 A (AVON PROD INC) 12 novembre 1998 (1998-11-12)	1-4, 8, 10, 11, 13, 14, 17-19, 21, 23
A	page 15, ligne 16-27; revendication 1 page 16, ligne 1-7 ---	12, 24
	-/-	

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale No

PCT/FR 00/00812

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 96 30012 A (DEFEUDIS FRANCIS V) 3 octobre 1996 (1996-10-03) page 4, ligne 27 -page 6, ligne 15; revendications 1-4,18-24,36 page 7, ligne 5-9; exemple 8 page 8, ligne 20-22 page 8, ligne 26-35 ---	1,2, 13-18
X	US 5 801 203 A (LIPTON STUART A) 1 septembre 1998 (1998-09-01)  colonne 2, ligne 64 -colonne 3, ligne 23; tableau 2 colonne 11, ligne 32-38; exemple 7 colonne 14, ligne 45-53; tableau 3 ---	1-4, 8-16,18, 19,21,23
X	ZIEGLER D.: "Pathogenesis of diabetic neuropathy!. PATHOGENESE DER DIABETISCHEN NEUROPATHIE." DIABETES UND STOFFWECHSEL, (20 NOV 1998) 7/6 (251-266)., XP000866219 le document en entier ---	1-4,8, 10,13, 14,18, 21-23
X	US 5 091 180 A (ADMINISTRATORS OF THE TULANE EDUCATIONAL FUND) 25 février 1992 (1992-02-25) colonne 7-10; revendication 1; tableau II ---	1-4,8, 10,13, 14,18
A	DE 44 20 102 A (ASTA MEDICA AG) 14 décembre 1995 (1995-12-14)  le document en entier ---	1,2,4,5, 7,11-18, 23
A	RODRIGUEZ-ARIZA A ET AL: "Rapid induction of NF-kappaB binding during liver cell isolation and culture: inhibition by L-NAME indicates a role for nitric oxide synthase." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, (1999 APR 2) 257 (1) 145-8., XP000857974 le document en entier ---	1-4,8, 10,13, 14,18, 19,21,22
A	LOSKE, C. ET AL: "Cytotoxicity of advanced glycation end products is mediated by oxidative stress" J. NEURAL TRANSM. (1998), 105(8-9), 1005-1015, XP000874257 le document en entier ---	1,3,4,8, 10,11, 13-15
	-/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema	Internationale No
PCT/FR 00/00812	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	SIES H.: "Strategies of antioxidant defense." EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, (1993) 215/2 (213-219)., vol. 215, no. 2, 1993, pages 213-219, XP000874264 le document en entier -----	1-8, 10, 11, 13, 14

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-24 présentes ont trait à une composition dans laquelle sont impliqués des composés définis par des caractéristiques ou propriétés souhaitables, à savoir "inhibition de la NO synthase", "activité antioxydante métabolique", "intervention dans le statut redox des groupements thiol", "inhibition de la NO synthase neuronale" et "inhibition de la NO synthase inducible".

De la même façon, les revendications referrent aux pathologies "dans lesquelles le monoxyde d'azote et le statut redox des groupements thiols sont impliqués".

Les revendications couvrent tous les compositions présentant ces caractéristiques ou propriétés, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels compositions. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, un composé chimique ne peut pas être défini à fond par son mécanisme d'action et/ou son profil pharmacologique comme il l'a été fait dans la demande actuelle.

Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En outre, les revendications présentes ont trait à une très grande variété de composés par l'utilisation de termes comme "inhibiteur! de type 'amino acide!' et 'composé! de la famille des 'guanidines!'". Il en suit un manque de clarté (et/ou de concision) au sens de l'Article 6 PCT est d'une importance telle qu'une recherche significative de la totalité de l'objet des revendications devient impossible.

Par conséquent, la recherche a été effectuée pour les parties de la demande qui apparaissent être claires (et/ou concises), fondées et suffisamment exposées, à savoir les parties concernant les compositions dans lesquelles sont impliqués les composés divulgués dans les revendication 4, 7-11 et 19-23 présentes et les exemples, en tenant dûment compte de la description et du concept général qui est à la base de la demande.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 00/00812

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9951097 A	14-10-1999	AU	3380399 A	25-10-1999
FR 2110465 A	02-06-1972	AU	3460571 A	19-04-1973
		BE	773910 A	31-01-1972
		DE	2150900 A	20-04-1972
		GB	1310658 A	21-03-1973
		NL	7114199 A	18-04-1972
		PH	12920 A	10-10-1979
		ZA	7106628 A	28-06-1972
US 5652255 A	29-07-1997	CA	2122509 A	08-09-1995
FR 4630 M		AUCUN		
WO 9716983 A	15-05-1997	US	5891459 A	06-04-1999
		US	5852058 A	22-12-1998
		EP	0871376 A	21-10-1998
		JP	2000506496 T	30-05-2000
		US	5861168 A	19-01-1999
		EP	1003500 A	31-05-2000
		WO	9806389 A	19-02-1998
WO 9906040 A	11-02-1999	AU	8768098 A	22-02-1999
WO 9903365 A	28-01-1999	EP	0891719 A	20-01-1999
		AU	8465898 A	10-02-1999
		EP	1001685 A	24-05-2000
WO 9850004 A	12-11-1998	US	5951990 A	14-09-1999
		AU	9414098 A	27-11-1998
		BR	9809384 A	04-07-2000
		CN	1255053 T	31-05-2000
		US	5922335 A	13-07-1999
WO 9630012 A	03-10-1996	AU	5317296 A	16-10-1996
US 5801203 A	01-09-1998	US	5455279 A	03-10-1995
		US	5234956 A	10-08-1993
		US	6071876 A	06-06-2000
		AU	5348194 A	12-04-1994
		EP	0661973 A	12-07-1995
		WO	9406428 A	31-03-1994
		US	5747545 A	05-05-1998
		US	5614560 A	25-03-1997
		US	5506231 A	09-04-1996
		AT	182076 T	15-07-1999
		DE	69229598 D	19-08-1999
		DE	69229598 T	04-11-1999
		EP	0581856 A	09-02-1994
		ES	2134804 T	16-10-1999
		JP	6506690 T	28-07-1994
		WO	9218112 A	29-10-1992
US 5091180 A	25-02-1992	AUCUN		
DE 4420102 A	14-12-1995	AUCUN		

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

INFORMATIONS RELATIVES AUX  
OFFICES ELUS QUI ONT RECU  
NOTIFICATION DE LEUR ELECTION

(règle 61.3 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

BOURGOUIN, André  
 Beaufour IPSEN - S.C.A.F.  
 Direction de la Propriété  
 Industrielle  
 42, rue du Docteur Blanche  
 F-75016 Paris  
 FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)  
 04 janvier 2001 (04.01.01)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

## INFORMATION IMPORTANTE

Demande internationale no  PCT/FR00/00812	Date du dépôt international (jour/mois/année)  31 mars 2000 (31.03.00)	Date de priorité (jour/mois/année)  02 avril 1999 (02.04.99)
---	--	--

Déposant SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES  
(S.C.R.A.S.) etc

1. Le déposant est informé que le Bureau international a, conformément à l'article 31.7), notifié à chacun des offices suivants son élection:

AP :GH,GM,KE,LS,MW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW

EP :AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE

National :AG,AU,BG,CA,CN,CZ,DE,DZ,IL,JP,KP,KR,MN,NO,NZ,PL,RO,RU,SE,SK,US

2. Les offices suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle ils sont notifiés de leur élection; la notification de leur élection leur sera envoyée par le Bureau international seulement à leur demande:

EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

National :AE,AL,AM,AT,AZ,BA,BB,BR,BY,CH,CR,CU,DK,DM,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,

GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MW,MX,PT,SD,

SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

3. Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices mentionnés ci-dessus avant l'expiration d'un délai de 30 mois à compter de la date de priorité. Pour ce faire, il doit payer la ou les taxes nationales et remettre, si elle est prescrite, une traduction de la demande internationale (article 39.1)a) ainsi que, le cas échéant, une traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international (article 36.3)b) et règle 74.1).

Certains offices ont fixé des délais supérieurs au délai mentionné ci-dessus. Pour des renseignements détaillés au sujet des délais applicables et des actes à accomplir à l'ouverture de la phase nationale auprès d'un office donné, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

L'ouverture de la phase régionale européenne est différée jusqu'à l'expiration d'un délai de 31 mois à compter de la date de priorité pour la totalité des Etats désignés aux fins de l'obtention d'un brevet européen.

Bureau international de l'OMPI  
 34, chemin des Colombettes  
 1211 Genève 20, Suisse  
 no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé:

Antonia Muller

no de téléphone (41-22) 338.83.38



# TRAITE D'COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année)  
 04 janvier 2001 (04.01.01)

Demande internationale no  
 PCT/FR00/00812

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

Date du dépôt international (jour/mois/année)  
 31 mars 2000 (31.03.00)

Date de priorité (jour/mois/année)  
 02 avril 1999 (02.04.99)

Déposant

AUGUET, Michel etc

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

20 octobre 2000 (20.10.00)

dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection  a été faite n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI  
 34, chemin des Colombettes  
 1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Antonia Muller

no de téléphone: (41-22) 338.83.38



89/987306  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No.  PCT/FR00/00812	International filing date (day/month/year)  31 March 2000 (31.03.00)	Priority date (day/month/year)  02 April 1999 (02.04.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC  A61K 31/385		
Applicant SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.

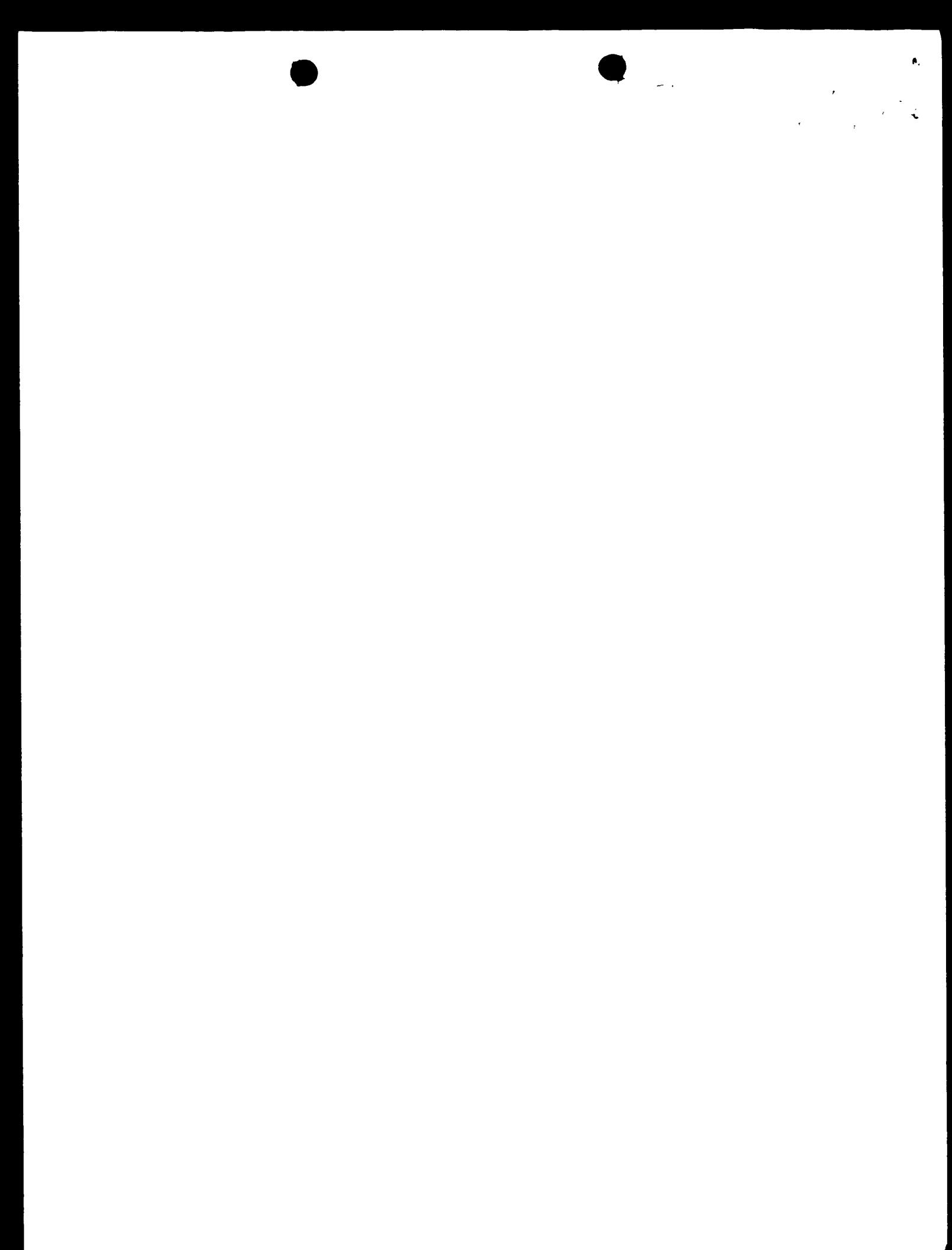
This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand  20 October 2000 (20.10.00)	Date of completion of this report  16 July 2001 (16.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP  Facsimile No.	Authorized officer  Telephone No.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR00/00812

**I. Basis of the report**

1. With regard to the **elements of the international application**\*:

- the international application as originally filed  
 the description:

pages \_\_\_\_\_ 1-10 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_ , filed with the demand

- the claims:

pages \_\_\_\_\_ 1-24 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_ , as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_ , filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_ , filed with the letter of \_\_\_\_\_

- the drawings:

pages \_\_\_\_\_ , as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_ , filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_ , filed with the letter of \_\_\_\_\_

- the sequence listing part of the description:

pages \_\_\_\_\_ , as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_ , filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_ , filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.  
 These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).  
 the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).  
 the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- contained in the international application in written form.  
 filed together with the international application in computer readable form.  
 furnished subsequently to this Authority in written form.  
 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.  
 The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.  
 The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

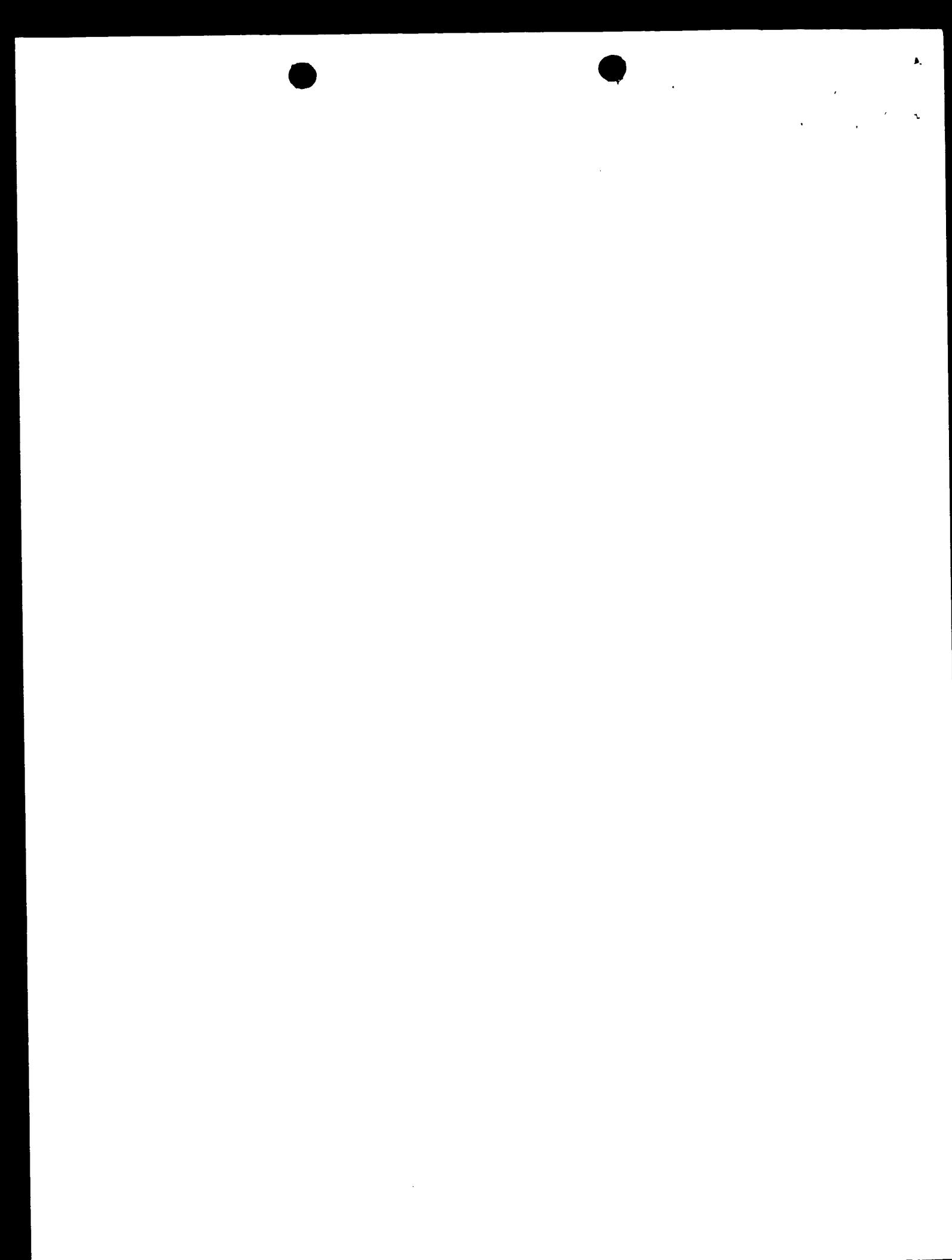
4.  The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages \_\_\_\_\_  
 the claims, Nos. \_\_\_\_\_  
 the drawings, sheets/fig. \_\_\_\_\_

5.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR00/00812

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

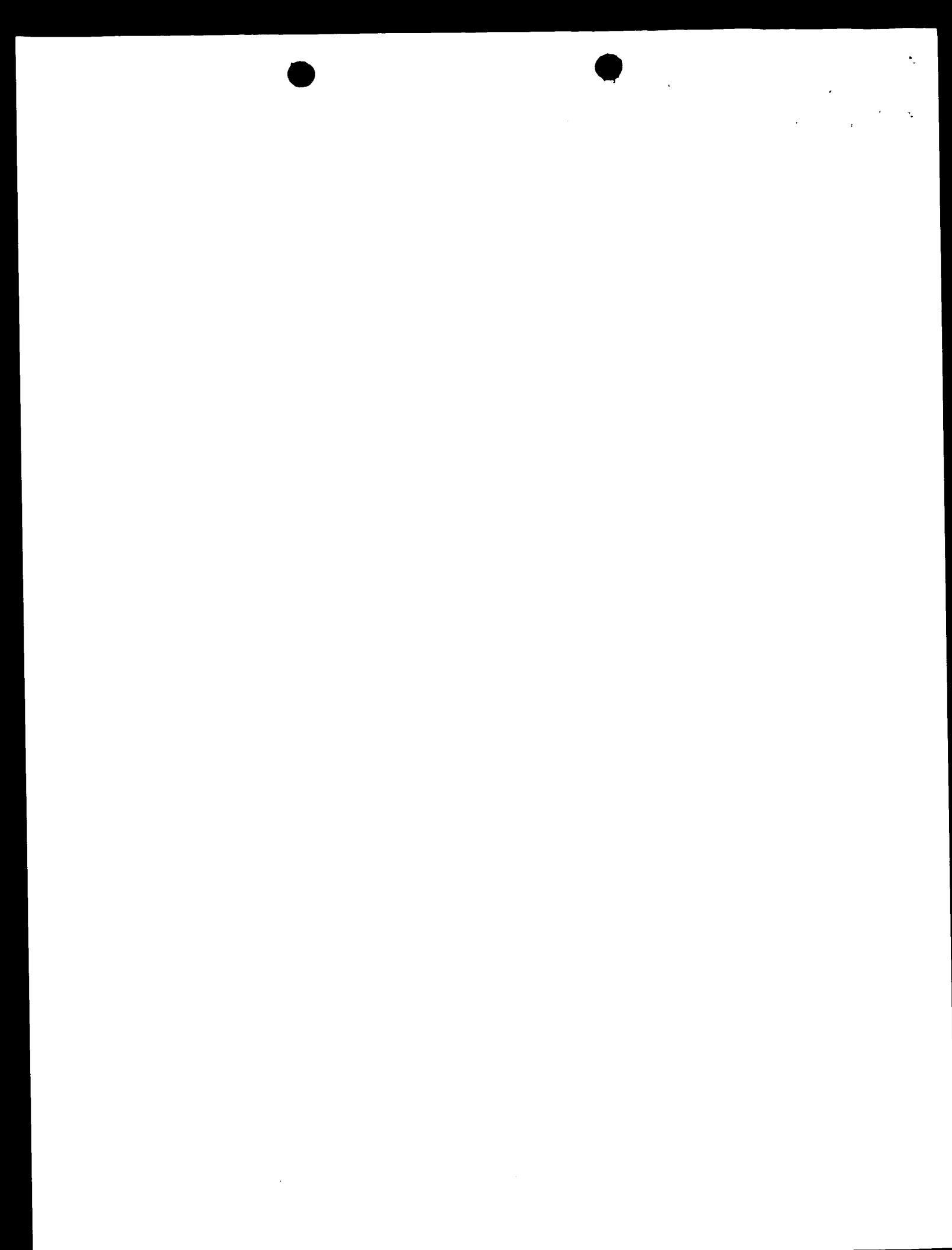
 the entire international application. claims Nos. 1-3, 5-6, 12-18, 24 (all in parts)

because:

 the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*): the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*): the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ by the description that no meaningful opinion could be formed. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported no international search report has been established for said claims Nos. 1-3, 5-6, 12-18, 24 (all in parts).

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

 the written form has not been furnished or does not comply with the standard. the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/00812

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

## 1. Statement

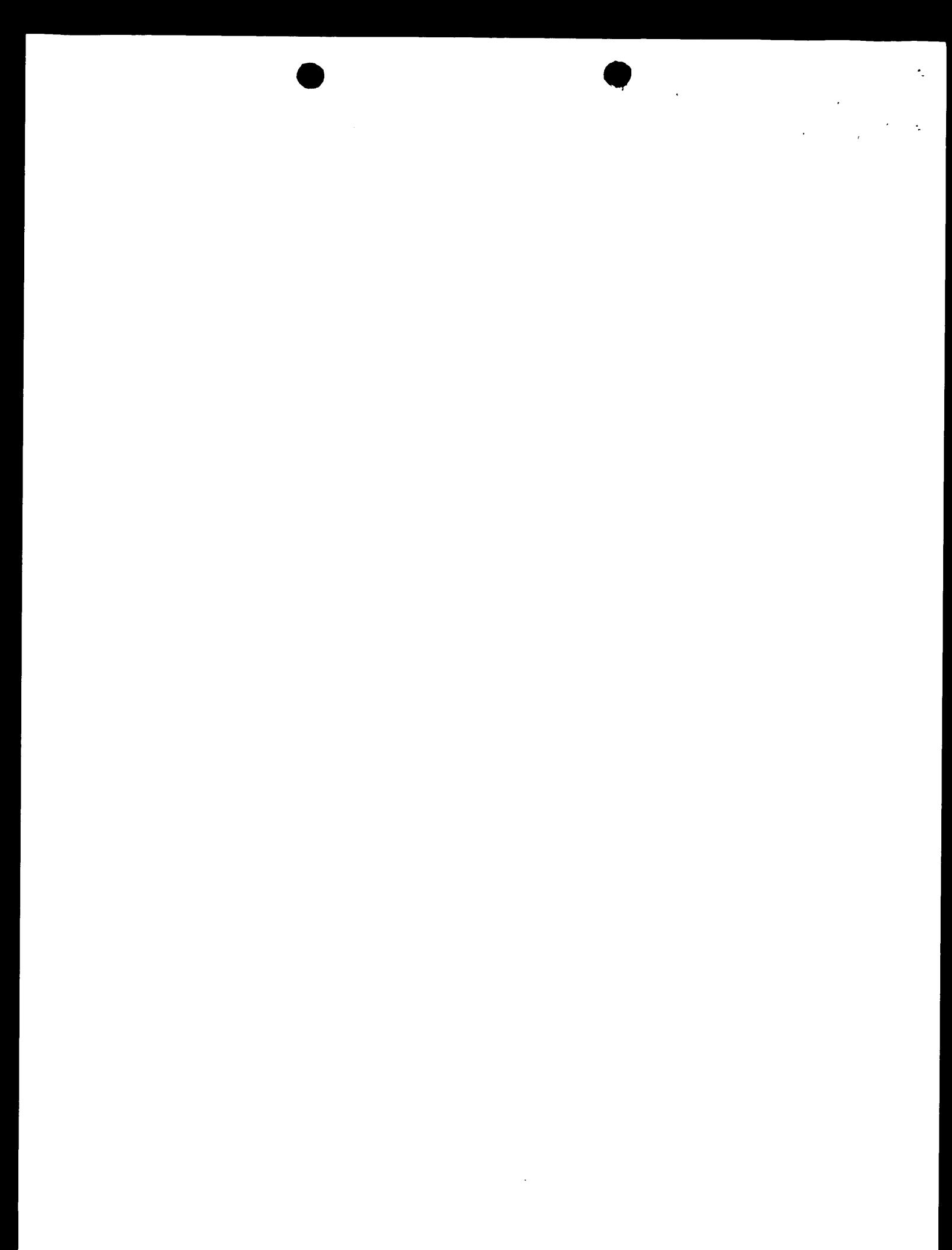
Novelty (N)	Claims	YES
	Claims	1-24 NO
Inventive step (IS)	Claims	YES
	Claims	1-24 NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-24 YES
	Claims	NO

## 2. Citations and explanations

1. The following opinion regarding novelty, inventive step or industrial applicability has been drafted only for the subject matter relating to the (portions of) the claims for which a search report was carried out (PCT Rule 66.1(e)), and has been based on the documents cited in the search report.
2. Reference is made to the following documents:
- D1:** FR-A-2 110 465  
**D2:** US-A-5 652 255  
**D3:** FR-M-4 630  
**D4:** WO-A-99/06040  
**D5:** WO-A-99/03365  
**D6:** FAUST, ANTJE ET AL: 'Effect of lipoic acid on cyclophosphamide-induced diabetes and insulitis in non-obese diabetic mice' INT. J. IMMUNOPHARMACOL. (1994), 16(1), 61-6,  
**D7:** WO-A-98/50004  
**D8:** WO-A-96/30012  
**D9:** US-A-5 801 203  
**D10:** US-A-5 091 180.

## 3. Novelty (PCT Article 33(2))

Document **D1** discloses synergistic mixtures of amino



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

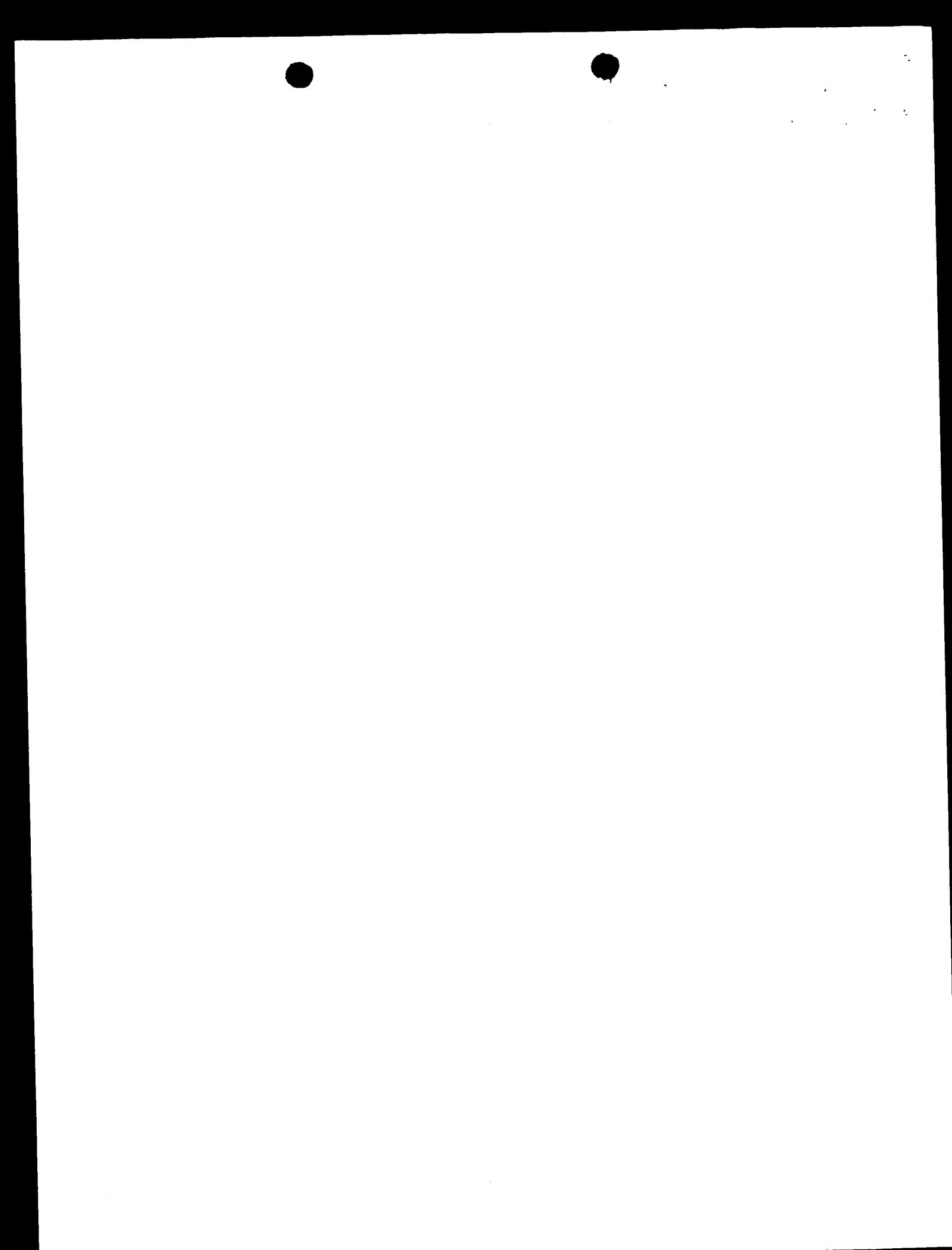
International application No.  
PCT/FR 00/00812

acids such as L-arginine and L-ornithine with therapeutic agents such as methionine or lipoic acid, for treating acute and chronic hepatitis, as well as overstress, debility and physical or psychological asthenia (page 2, lines 1-31; Tables XIII, XIV; Claims 1, 2, 5 and 6). The subject matter of Claims 1, 2, 4-9, 11, 13-16, 19, 20 and 22 is therefore not novel over **D1**.

**D2** describes pharmaceutical compositions containing NO synthase inhibitors, such as dithiothreitol or derivatives of L-arginine, or guanidine in combination with imidazole compounds, for treating tumors (column 14, lines 23-33, Claims 2, 12). Said document deprives Claims 1-2, 4-5, 8-10, 13-14, 17 and 19-22 of novelty.

Document **D3** discloses compounds such as ornithine thioctate, lysine, arginine, cystine and methionine, for treating psychological and physical asthenia, general states of intoxication, liver failure and hyperammoniemia (page 1, left-hand column, 1<sup>st</sup> paragraph; compounds, pages 1 and 2; page 2, right-hand column, therapeutic suggestions). The subject matter of Claims 1, 2, 4, 8, 9, 11, 13, 14, 16, 19, 20 and 22 is therefore disclosed by **D3**.

**D4** discloses the use of gamma-tocotrienyl lipoate or the combination of gamma-tocotrienol with alpha-lipoic acid, for treating inflammation as well as diseases associated with activation of the NF-kappa B transcription factor, such as cancer, diabetes and its complications, autoimmune and viral diseases and atherosclerosis (page 9, line 14 - page 10, line 22; page 11, lines 15-28; page 13, line 12 - page 16, line 7; Claims 1, 8, 23 and 24). The subject matter of Claims 1-5, 7, 11, 13-18 and 23 is therefore not novel over **D4**.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

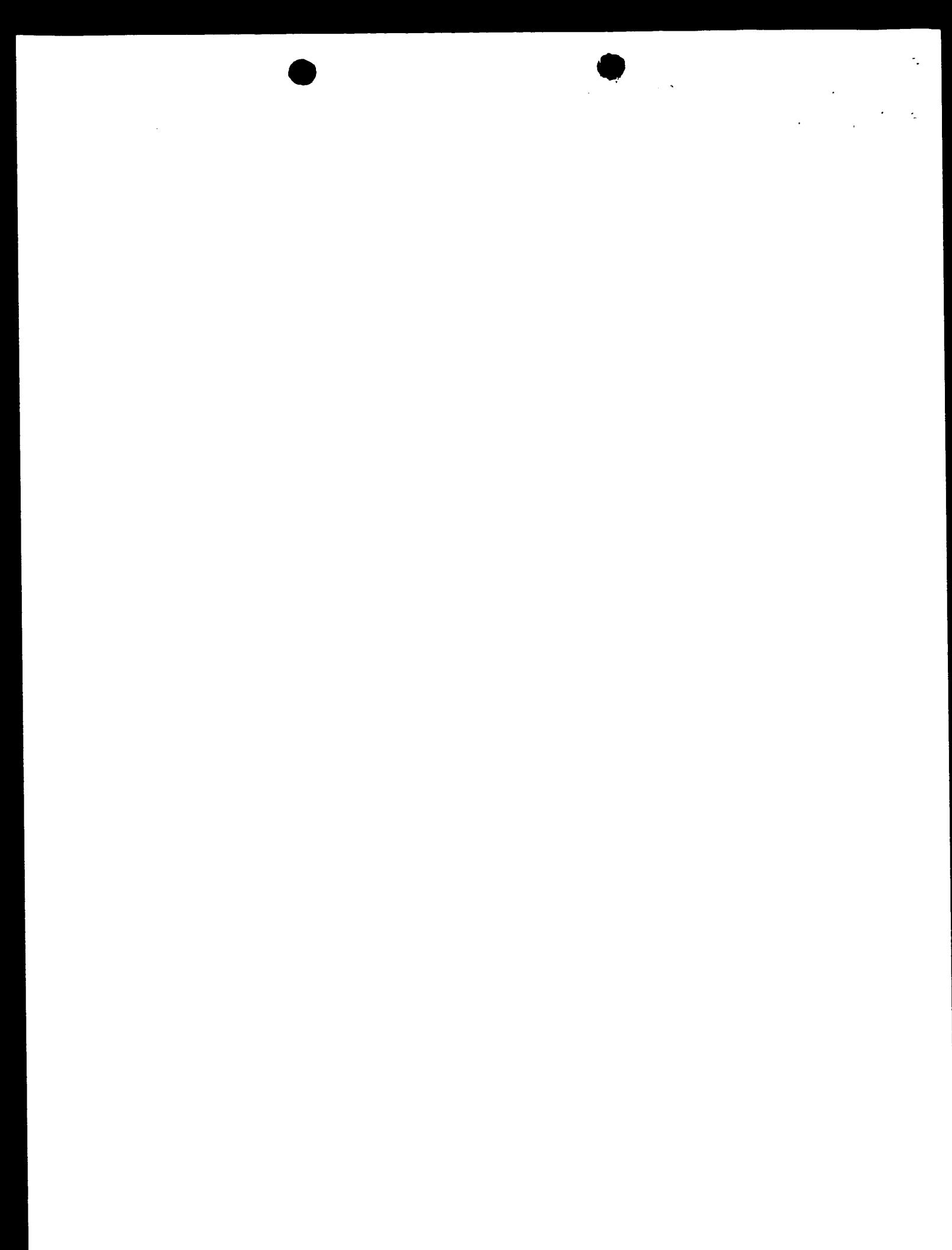
PCT/FR 00/00812

The compositions of **D5**, including methionine and cysteine, as well as choline, carnitine, pyruvate and thioctic acid, for treating cardiovascular, inflammatory and autoimmune diseases, as well as cancer (page 7, lines 11-23; Example 2; Claims 1, 4 and 10), disclose the subject matter of Claims 1-4, 7, 8, 11, 13, 14, 17, 19 and 23 of the present application.

Document **D6** discloses the use of lipoic acid for treating diabetes (abstract; Table 2; page 64, right-hand column, 2<sup>nd</sup> paragraph), and also deprives Claims 1, 2, 4, 5, 7 and 11 of novelty.

**D7** discloses compositions including derivatives of ascorbic acid in combination with NO synthase inhibitors, such as derivatives of guanidine or L-arginine, as well as antioxidants with one or more thiol groupings, such as glutathione or lipoic acid. The compositions are useful for treating inflammatory reactions and for reducing skin irritation (page 15, lines 16-27; page 16, lines 1-6, Claim 1). The subject matter of Claims 1-4, 8, 10, 11, 13, 14, 17-19, 21 and 23 is therefore not novel over **D7**.

Document **D8** discloses compositions including NO synthase inhibitors in combination with antioxidants such as glutathione or L-cysteine, for treating conditions associated with an excess of NO, such as neurodegenerative or inflammatory diseases, cancers, autoimmune diseases, etc. (page 4, line 26 - page 7, line 9; page 8, lines 6-35; Claims 1-24). The subject matter of Claims 1, 2 and 13-18 of the present application is therefore not novel over **D8**. Since **D8** mentions a number of neurodegenerative diseases wherein there is no doubt that the disease involves the degeneration of central neurons, the



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**International application No.  
PCT/FR 00/00812

subject matter of Claims 12 and 24, which claim a neuronal NO synthase inhibitor, is implicitly disclosed in **D8**.

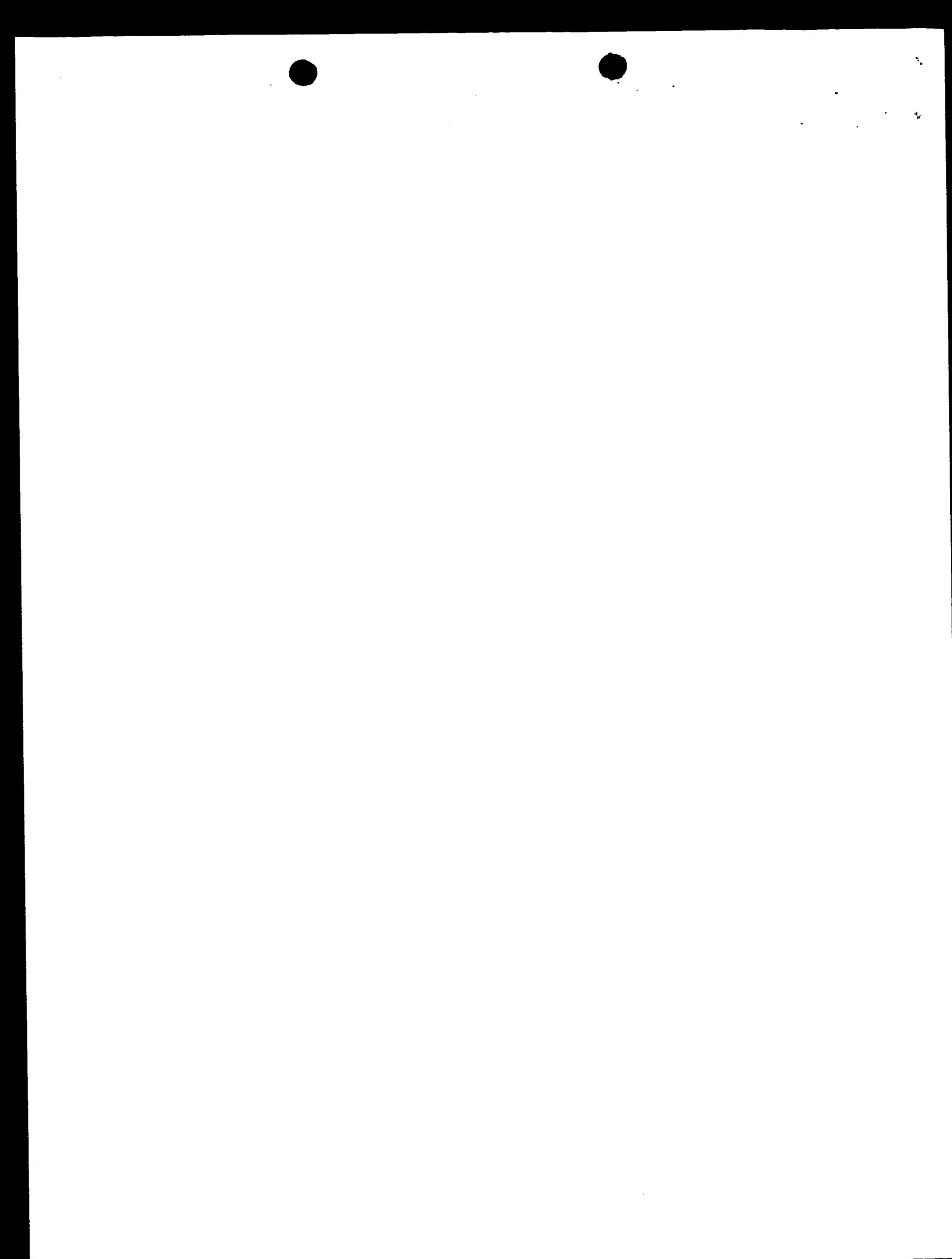
**D9** discloses compositions including NO synthase inhibitors, such as nitroso derivatives, as well as antioxidants, such as lipoic acid, glutathione or vitamin A or C, for treating neurodegenerative diseases (column 2, line 64 - column 3, line 23; Tables II, III; column 11, lines 32-38; column 14, lines 45-53). The subject matter of Claims 1-4, 8-16, 18, 19, 21, 23 and 24 is therefore not novel over **D9**.

**D10** discloses a method for protecting against the toxic effects of myoglobinuria or rhabdomyolysis, by administering protective agents such as mercaptoalkylamines, derivatives of cysteine, organic thiosulfates, thioureas or phosphorothioates (Table 2; columns 7-10; Claim 1), which deprives Claims 1-4, 8, 10, 13, 14 and 18 of the present application of novelty.

The subject matter of Claims 1-24 of the present application is therefore not novel (PCT Article 33(2)).

3. Industrial applicability

The PCT Contracting States have no uniform criteria for determining whether Claims 13-24 are industrially applicable. Patentability may also depend on the way in which the claims are worded. Therefore, the European Patent Office does not consider the subject matter of a claim relating to the medical use of a compound to be industrially applicable. However, claims relating to a known compound for a first medical use can be accepted, as can claims relating to the use of such a compound

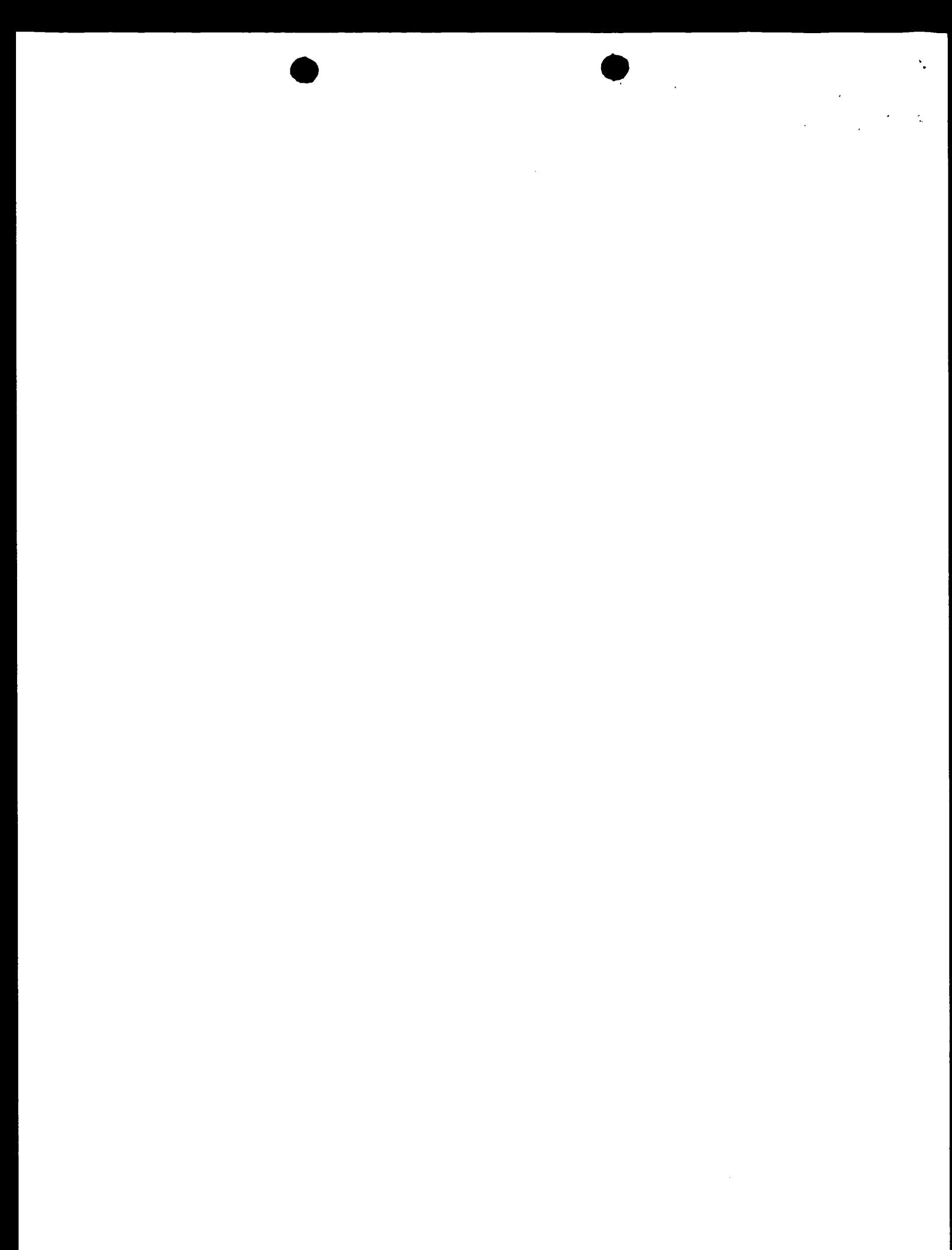


**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR 00/00812

for producing a drug with a view to a new medical treatment.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR00/00812

**VI. Certain documents cited**

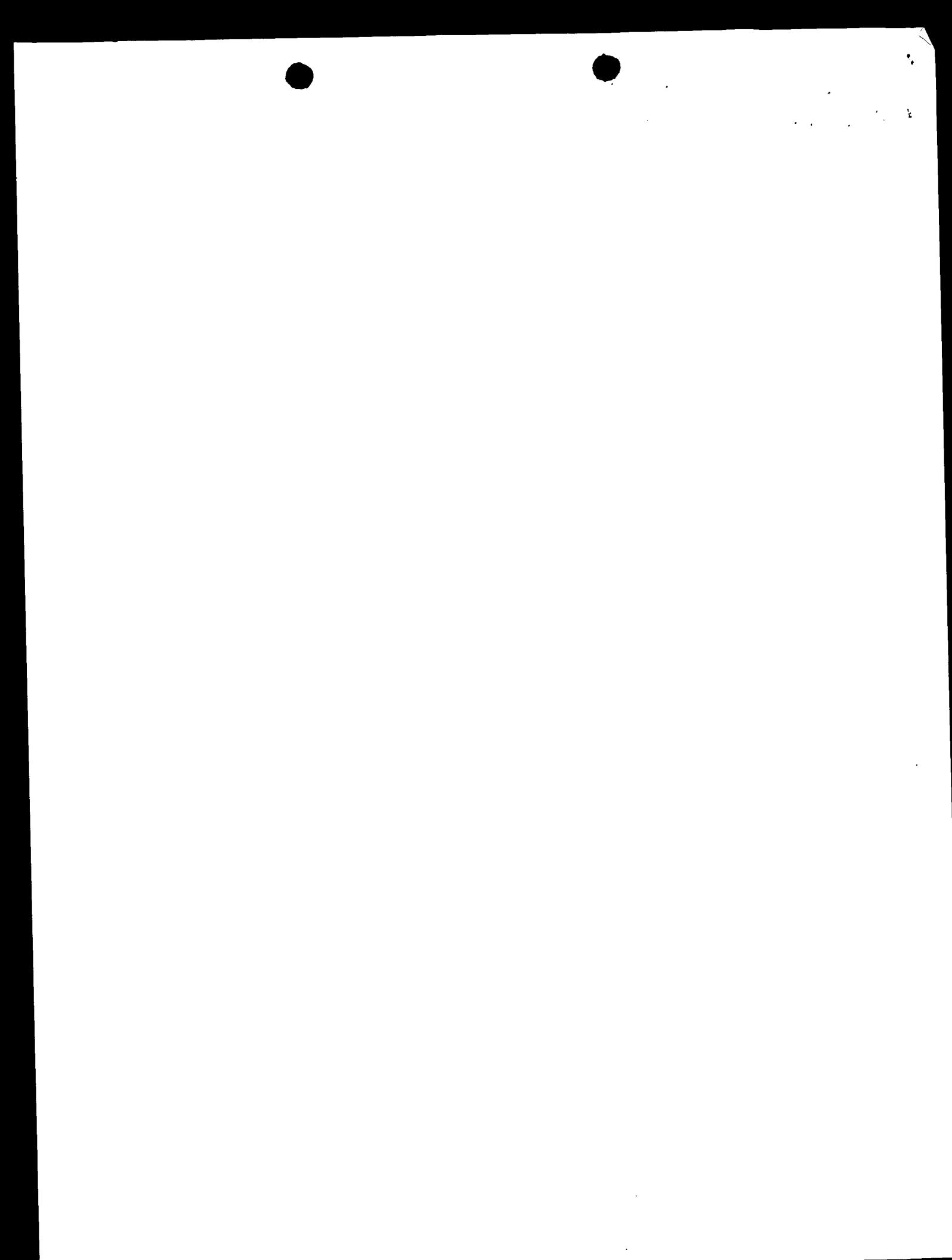
## 1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
-------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------	---

## 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)
--------------------------------	--	---

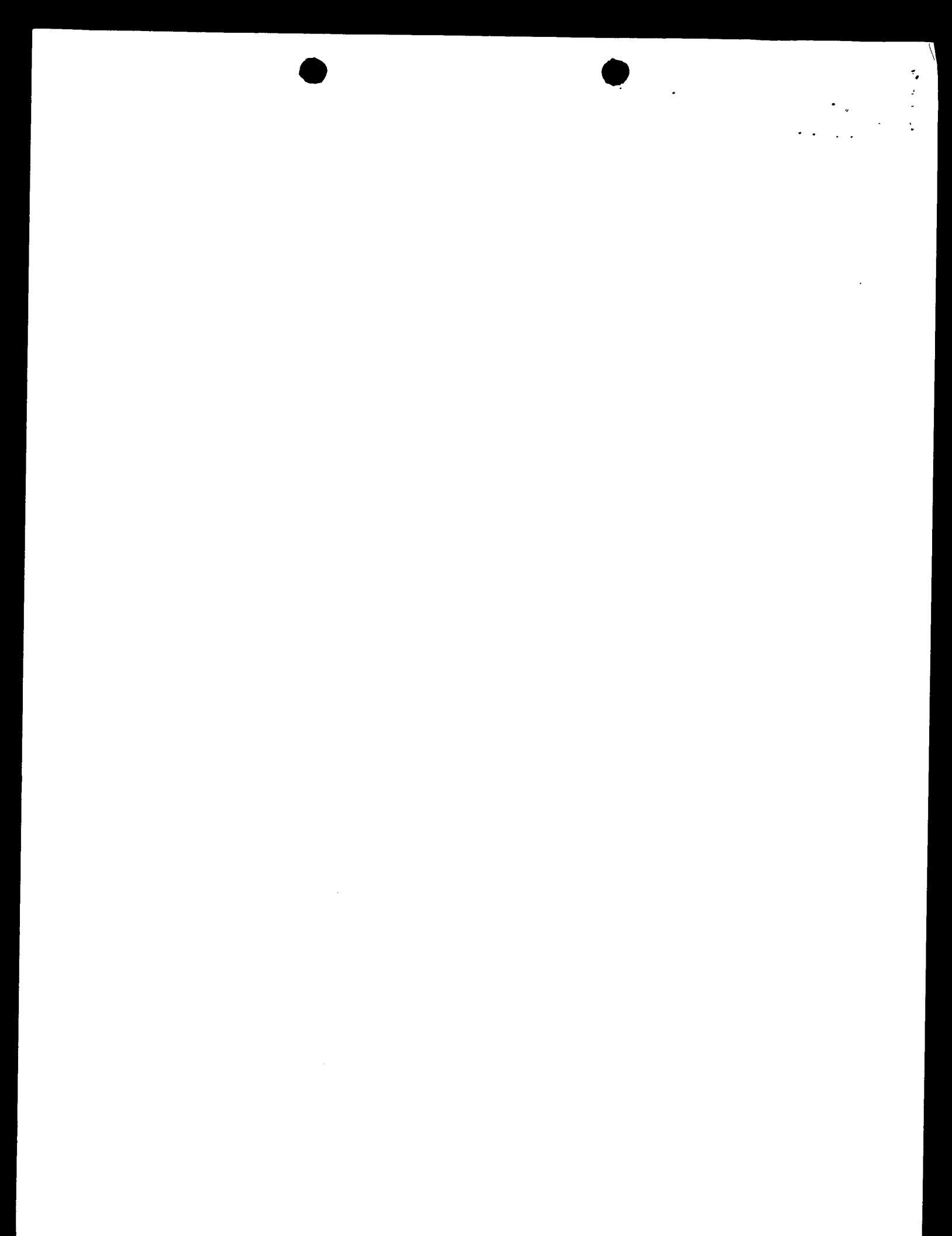
See the Separate Sheet.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**International application No.  
PCT/FR 00/00812**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Claims 1-3, 5, 6, 12, 13 and 24 are vague and imprecise. A person skilled in the art cannot completely deduce what compounds fall under the definitions "NO synthase inhibitor substance" and "metabolic antioxidant substance containing at least two thiol groupings".
2. Claim 3 is not clear since there are a plurality of compounds, such as dithiothreitol for example, that fall under the two definitions.
3. The diseases listed in Claims 13-18 of the present application represent a broad group wherein the pathogenesis varies considerably. The description does not contain examples supporting such therapeutic applications for the claimed compositions. The only pharmacological study describes a model of neurotoxicity to the MPTP that results in a degeneration of the dopaminergic neurons of the nigrostriatal system, which represents a model for Parkinson's disease. However, said disease is not claimed. Claims 13-18 are not supported by the description, contrary to PCT Article 6.



091937306

A4 + T

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 18 JUL 2001  
WIPO PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

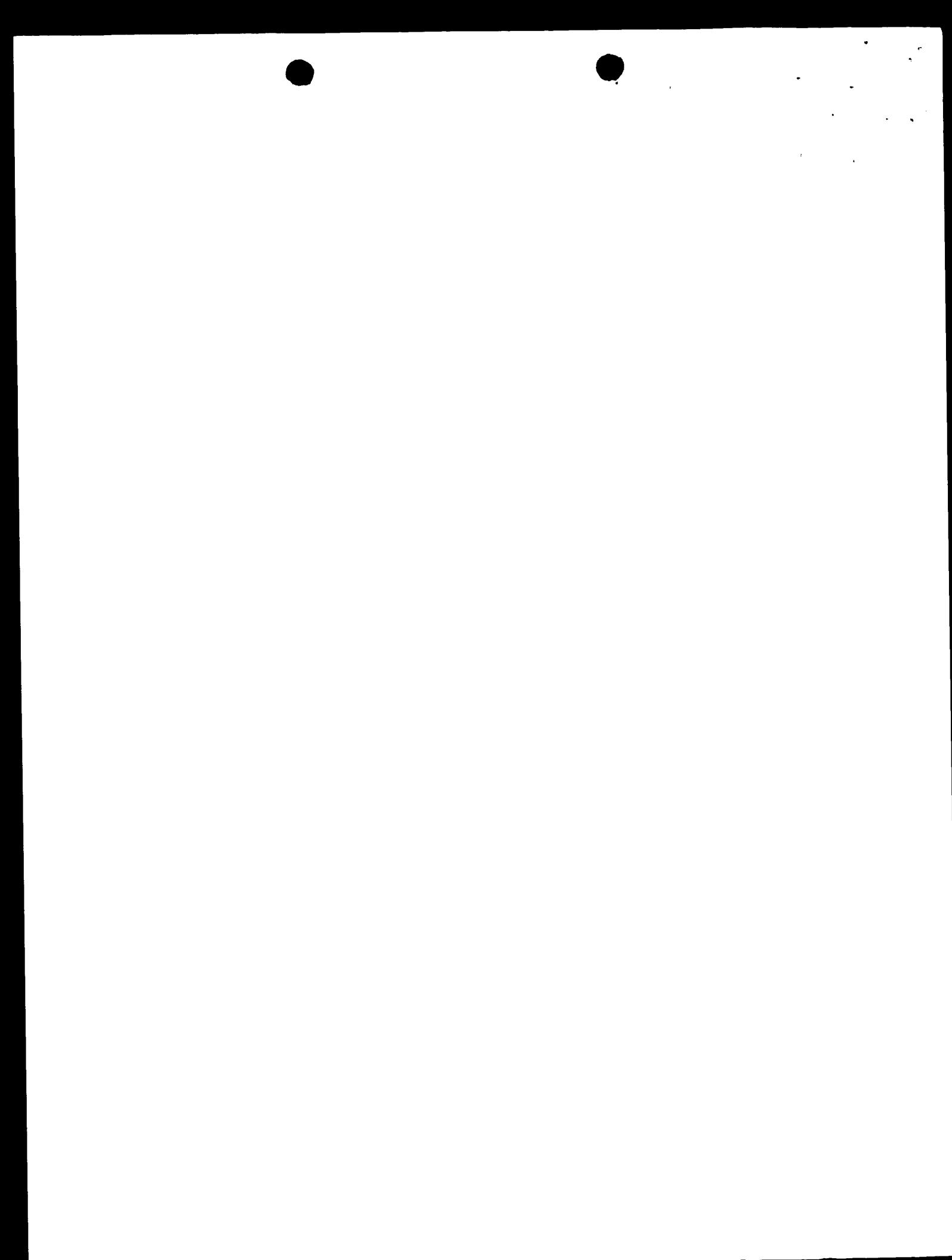
Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS Cas 277 - AB/CG	<b>POUR SUITE A DONNER</b>		voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR00/00812	Date du dépôt international ( <i>jour/mois/année</i> ) 31/03/2000	Date de priorité ( <i>jour/mois/année</i> ) 02/04/1999	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/385			
Déposant SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET ... et al.			

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 9 feilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feilles.
3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
  - I  Base du rapport
  - II  Priorité
  - III  Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
  - IV  Absence d'unité de l'invention
  - V  Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
  - VI  Certains documents cités
  - VII  Irrégularités dans la demande internationale
  - VIII  Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 20/10/2000	Date d'achèvement du présent rapport 16.07.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:   Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé  Greif, G  N° de téléphone +49 89 2399 8659





**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00812

**I. Base du rapport**

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initiallement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

**Description, pages:**

1-10                   version initiale

**Revendications, N°:**

1-24                   version initiale

2. En ce qui concerne la langue, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

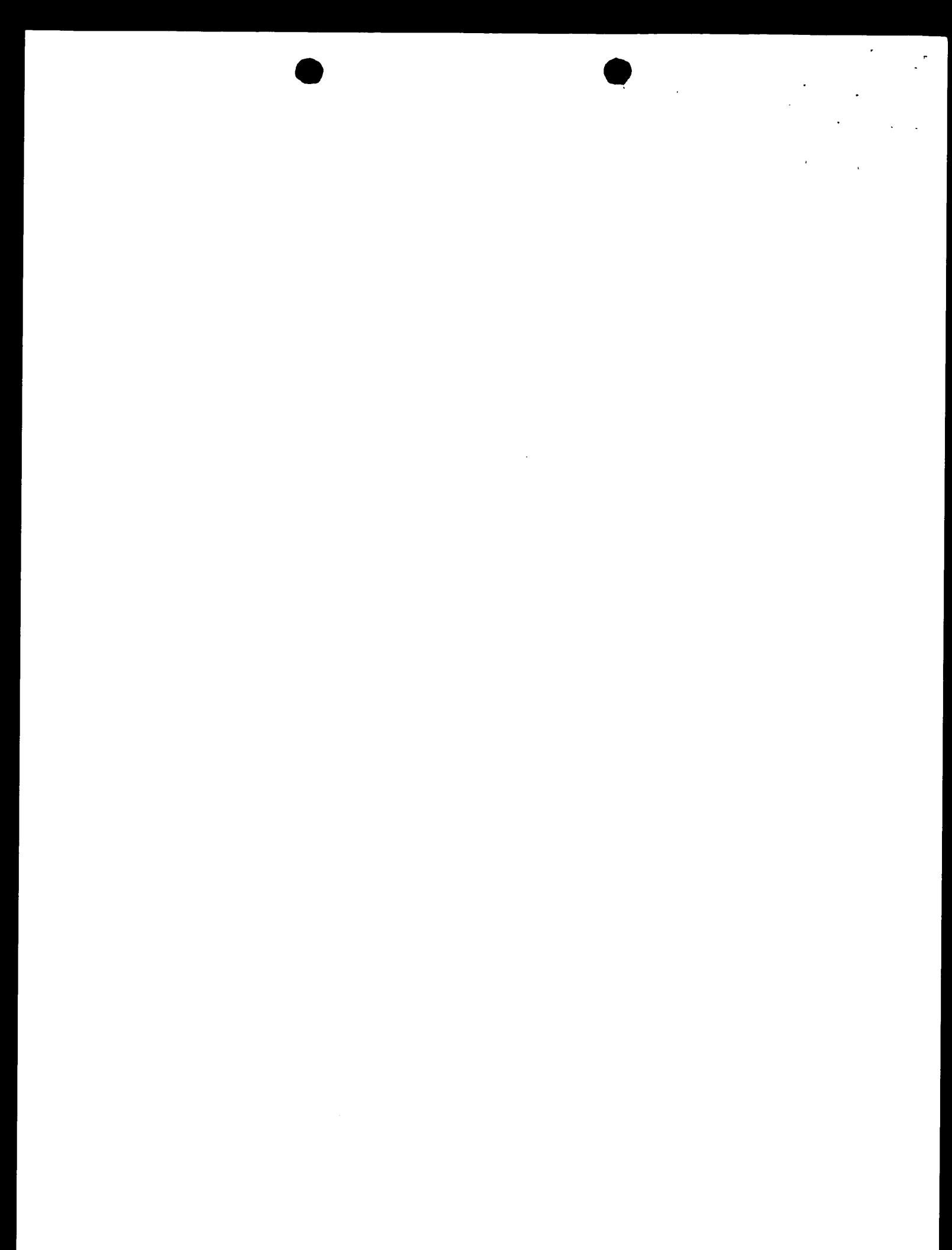
- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acide aminé divulgées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- de la description,       pages :
- des revendications,   n°s :
- des dessins,           feuilles :



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00812

5.  Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

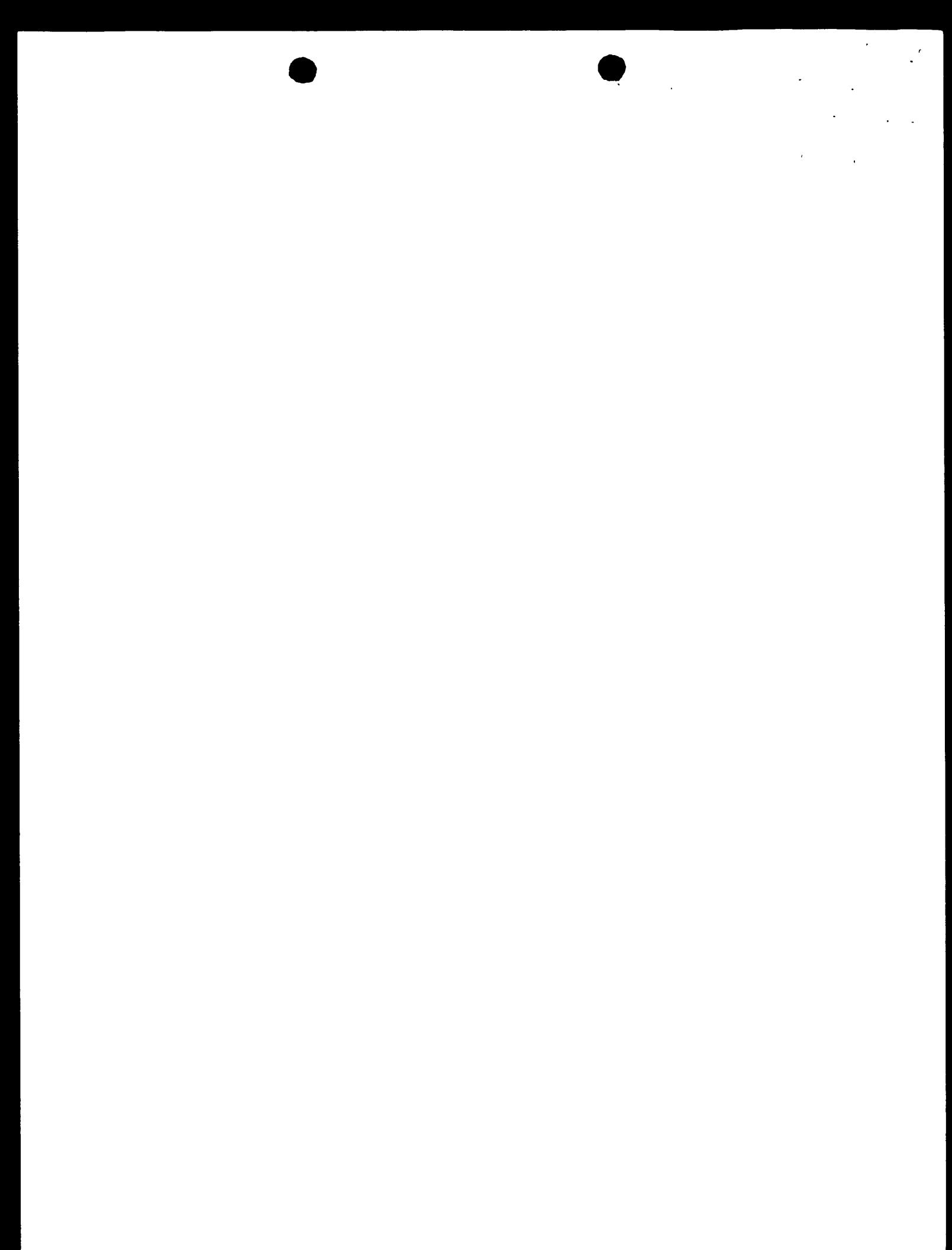
**III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :
- l'ensemble de la demande internationale.
  - les revendications n°s 1-3, 5-6, 12-18, 24 (all in parts).

parce que :

- la demande internationale, ou les revendications n°s en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :
  - la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
  - les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
  - il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s 1-3, 5-6, 12-18, 24 (all in parts) en question.
2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:
- le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.
  - le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00812

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-24
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-24
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-24
	Non : Revendications

**2. Citations et explications**

**voir feuille séparée**

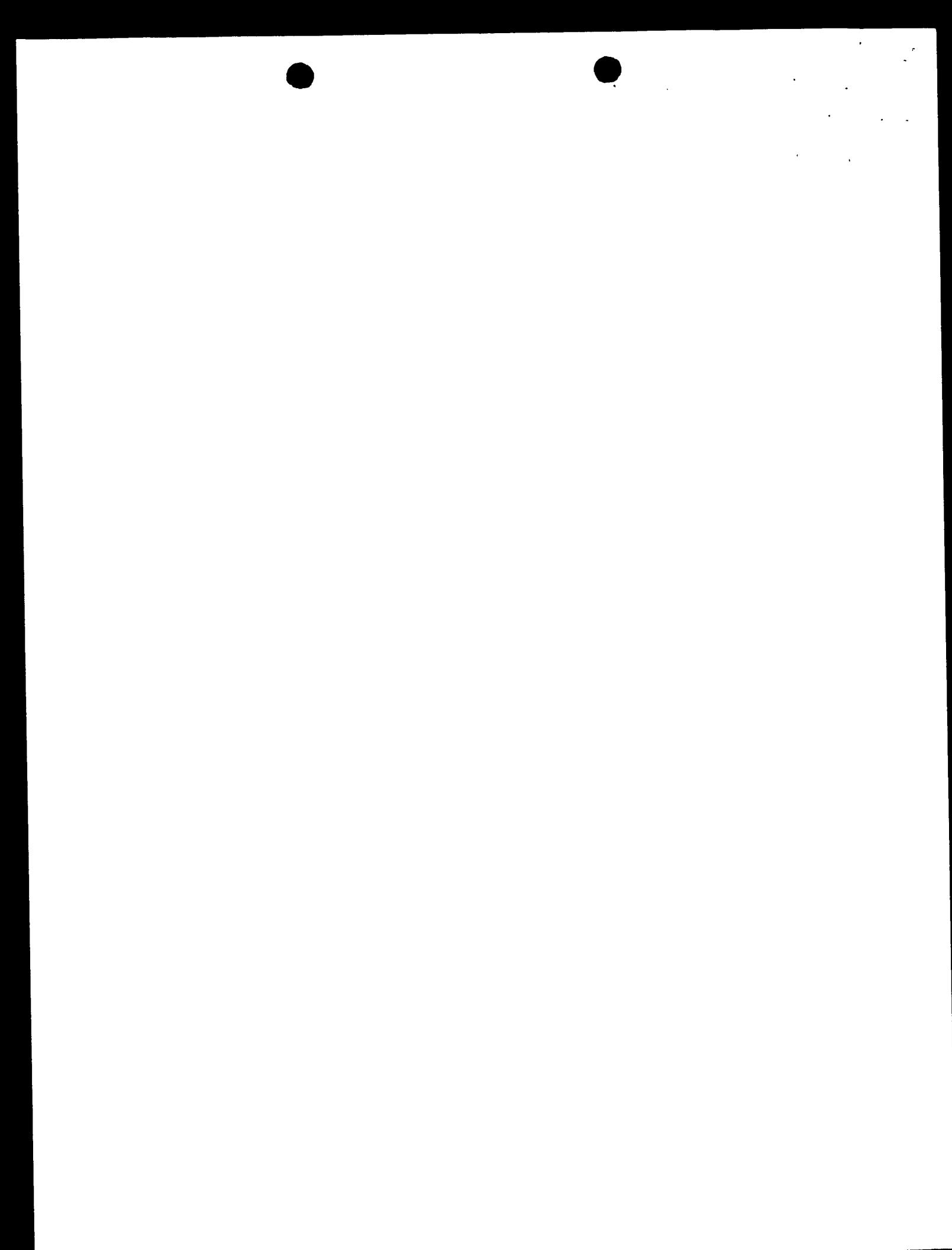
**VI. Certain documents cités**

1. Certains documents publiés (règle 70.10)  
et / ou
2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**



**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. L'opinion suivante quant à la nouveauté, activité inventive ou application industrielle est formulé uniquement pour l'objet concernant les (parties des) revendications pour lesquelles un rapport de recherche a été établi (Règle 66.1(e)PCT), basée sur les documents cités dans le rapport de recherche.

2. Il est fait référence aux documents suivants:

**D1:** FR-A-2 110 465

**D2:** US-A-5 652 255

**D3:** FR 4 630 M

**D4:** WO 99 06040 A

**D5:** WO 99 03365 A

**D6:** FAUST, ANTJE ET AL: 'Effect of lipoic acid on cyclophosphamide-induced diabetes and insulitis in non-obese diabetic mice' INT. J. IMMUNOPHARMACOL. (1994), 16(1), 61-6,

**D7:** WO 98 50004 A

**D8:** WO 96 30012 A

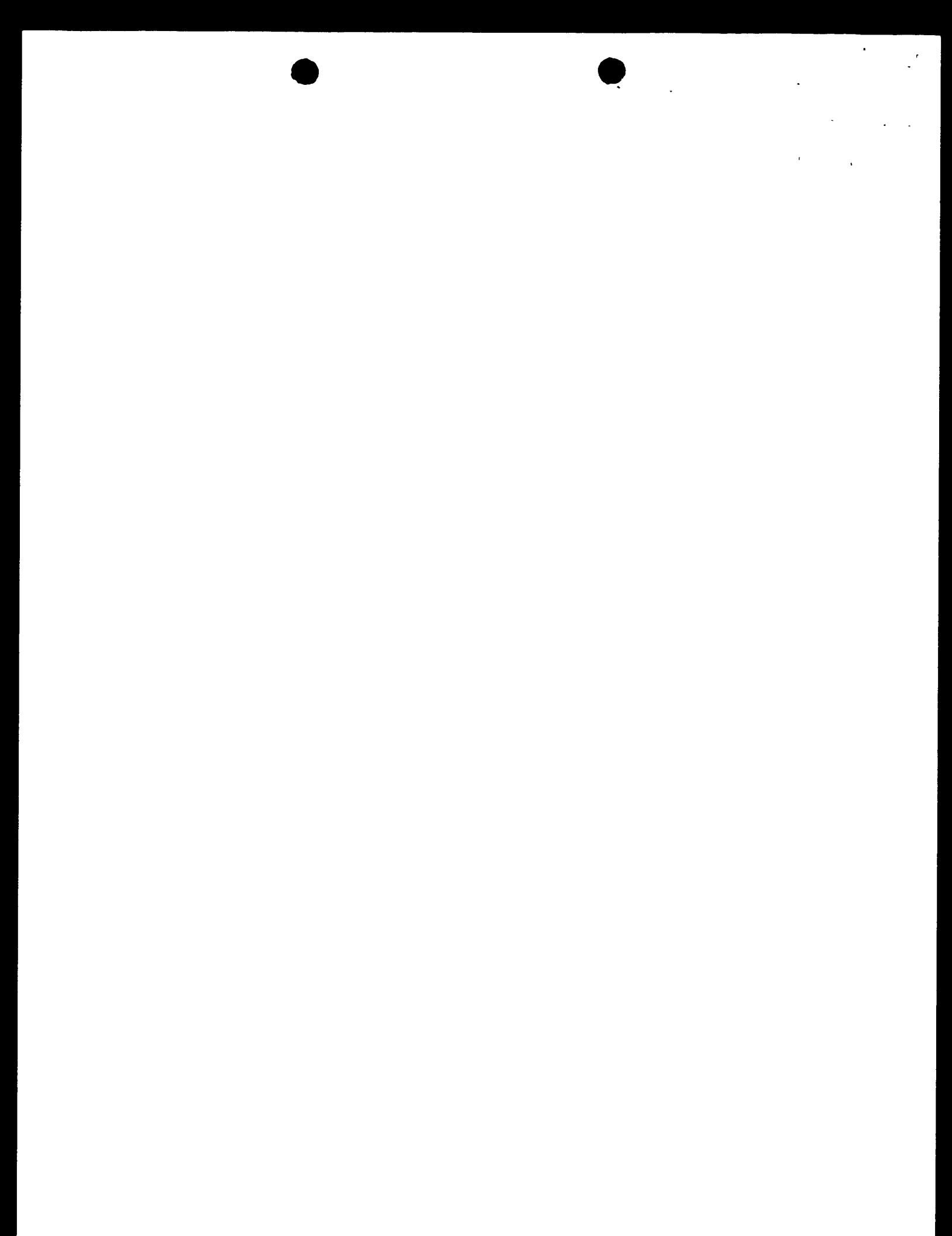
**D9:** US-A-5 801 203

**D10:** US-A-5 091 180

2. Nouveauté (Art. 33(2) PCT)

Document **D1** divulgue des mélanges synergistiques d'aminoacides comme le L-arginine et le L-ornithine avec des agents thérapeutiques comme la méthionine ou l'acide lipoïque, pour le traitement des hépatites aiguës et chroniques ainsi que le surmenage intellectuel, la débilité et l'asthénie physique et psychique (p. 2, lignes 1-31; tableaux XIII, XIV; revendications 1, 2, 5 et 6). L'objet des revendications 1, 2, 4-9, 11, 13-16, 19, 20, et 22 n'est donc pas nouveau par rapport à **D1**.

**D2** décrit des compositions pharmaceutiques contenant des inhibiteurs de NO synthase comme le dithiothreitol or des dérivés de L-arginine, ou de la guanidine, en combinaison avec des composés imidazole, pour le traitement des tumeurs, (colonne 14, lignes 23-33, revendications 1, 12) et détruit la nouveauté des



revendications 1-2, 4-5, 8-10, 13-14, 17 et 19-22.

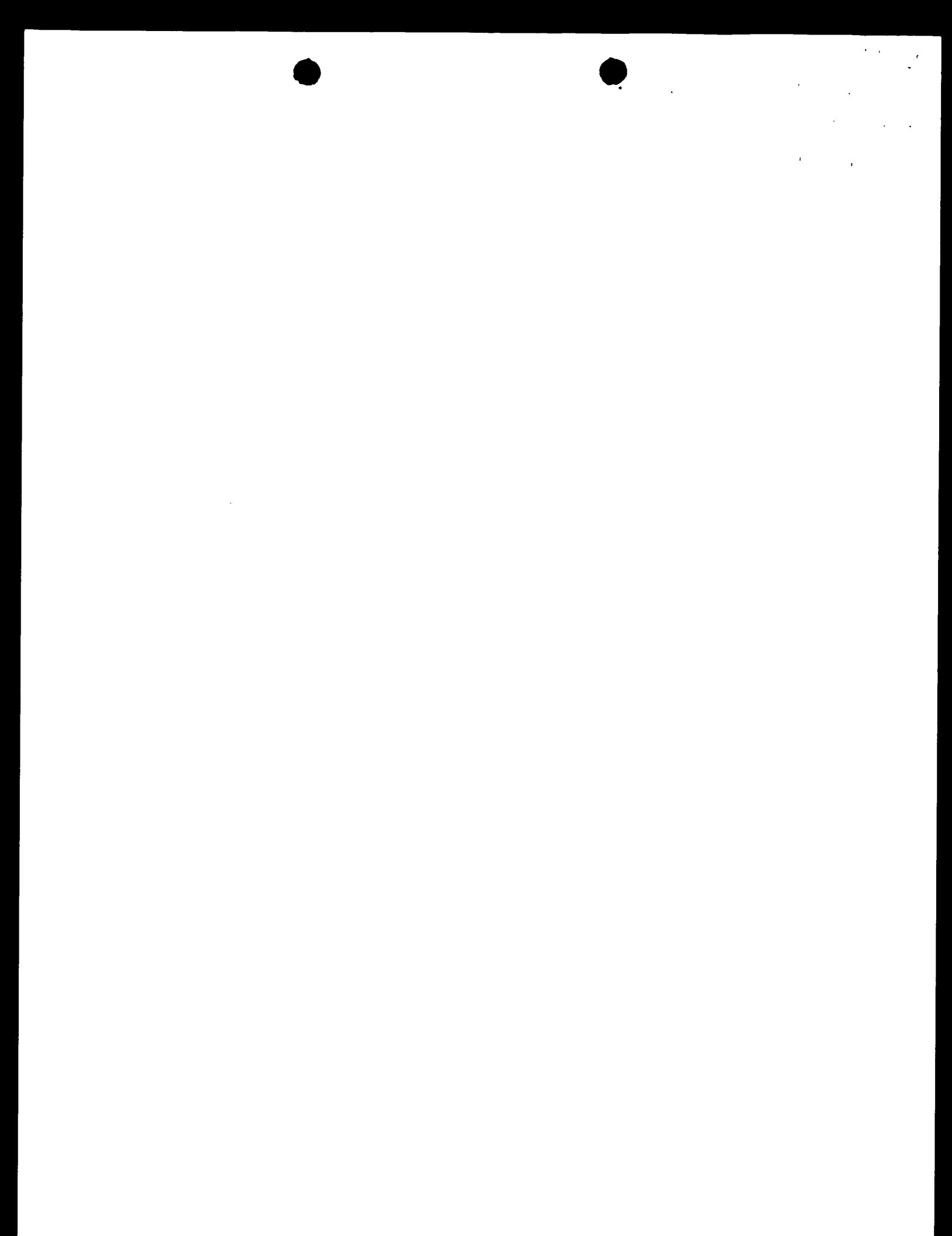
Document **D3** divulgue des composés comme le thioctate d'ornithine, de lysine, d'arginine, de cystine et de méthionine, pour le traitement des asthénies psychiques et physiques, les états généraux d'intoxication, les insuffisances hépatiques et les hyperammoniéries (p. 1, colonne gauche, 1er alinéa; composés p. 1 et 2; p. 2, colonne droite, indications thérapeutiques). L'objet des revendications 1, 2, 4, 8, 9, 11, 13, 14, 16, 19, 20 et 22 est donc divulgué par **D3**. **D4** divulgue l'utilisation du lipoate de gamma-tocotriényle ou la combinaison de gamma-tocotriénol avec l'acide alpha-lipoïque, pour le traitement des inflammations ainsi que les maladies liés à l'activation du facteur de transcription NF-kappa B, comme le cancer, le diabète et ses complications, des maladies autoimmunes et virales et l'athérosclérose (p. 9, ligne 14-p. 10, ligne 22; p. 11, lignes 15-28; p. 13, ligne 12 - p. 16, ligne 7; revendications 1, 8, 23, 24). L'objet des revendications 1-5, 7, 11, 13-18 et 23 n'est donc pas nouveau par rapport à **D4**.

Les compositions qui font l'objet de **D5**, comprenant la méthionine et cystéine ainsi que la choline, la carnitine, le pyruvate et l'acide thioctique, pour le traitement des maladies cardiovasculaires, inflammatoires, autoimmunes ainsi que le cancer (p. 7, lignes 11-23; exemple 2; revendications 1, 4, 10), divulguent l'objet des revendications 1-4, 7, 8, 11, 13, 14, 17, 19 et 23 de la présente demande.

Le document **D6** divulgue l'utilisation de l'acide lipoïque pour le traitement du diabète (abrégé; tableau 2; p. 64, colonne droite, 2ème alinéa), et ainsi détruit la nouveauté des revendications 1, 2, 4, 5, 7 et 11.

**D7** divulgue des compositions comprenant des dérivés de l'acide ascorbique en combinaison avec des inhibiteurs de NO synthase, comme des dérivés de la guanidine ou des dérivés de la L-arginine, ainsi que des antioxydants avec une ou plusieurs groupements thiol, comme le glutathione ou l'acide lipoïque. Les compositions sont utiles pour le traitement des réactions inflammatoires ainsi que pour réduire l'irritation de la peau (p. 15, lignes 16-27; p. 16, lignes 1-6, revendication 1). L'objet des revendications 1-4, 8, 10, 11, 13, 14, 17-19, 21 et 23 n'est donc pas nouveau par rapport à **D7**.

Le document **D8** divulgue des compositions comprenant des inhibiteurs de la NO synthase en combinaison avec des antioxydants comme le glutathione ou la L-cystéine, pour le traitement des conditions associées à un excès de NO, comme



**RAPPORT D'EXAMEN****PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE**

Demande internationale n° PCT/FR00/00812

des maladies neurodégénératives ou inflammatoires, des cancers, des maladies auto-immunes etc (p. 4, ligne 26 - p. 7, ligne 9; p. 8, lignes 6-35; revendications 1-24). L'objet des revendications 1, 2 et 13-18 de la présente demande n'est donc pas nouveau par rapport à **D8**. Comme **D8** fait mention de plusieurs maladies neurodégénératives où il n'y a aucun doute que la pathologie implique la dégénération des neurones centraux, l'objet des revendications 12 et 24, revendiquant un inhibiteur de NO synthase neuronale, est divulgué par **D8** d'une façon implicite.

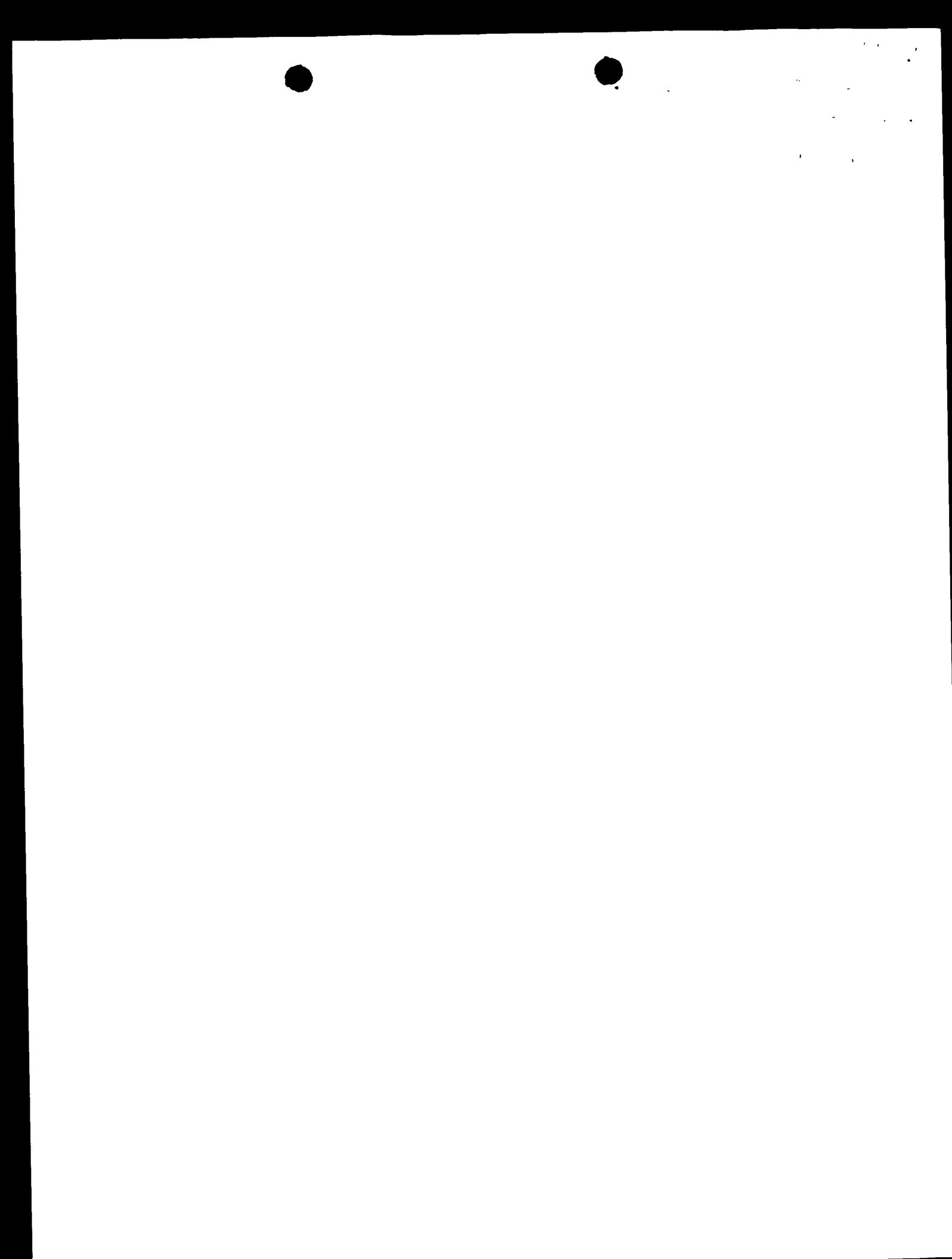
**D9** divulgue des compositions comprenant des inhibiteurs de NO synthase, comme des dérivés nitroso, ainsi que des antioxydants comme l'acide lipoïque, le glutathione ou la vitamine A ou C, pour le traitement des maladies neurodégénératives (colonne 2, ligne 64 - colonne 3, ligne 23; Tableaux II, III; colonne 11, ligne 32-38, colonne 14, lignes 45-53). L'objet des revendications 1-4, 8-16, 18, 19, 21, 23 et 24 n'est donc pas nouveau par rapport à **D9**.

**D10** divulgue une méthode de protection contre les effets toxiques de la myoglobulinurie ou la rhabdomolyse, en administrant des agents protectifs comme les mercaptoalkylamines, des dérivés de la cystéine, des thiosulfates organiques, des thioureas ou des phosphorothioates (Tableau 2; colonnes 7-10; revendication 1), ce qui détruit la nouveauté des revendications 1-4, 8, 10, 13, 14 et 18 de la présente demande.

L'objet des revendications 1-24 de la présente n'est donc pas nouveau (article 33(2) PCT).

### 3. Application industrielle

Il n'existe pas de critère uniifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 13-24 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.



**RAPPORT D'EXAMEN**

Demande internationale n° PCT/FR00/00812

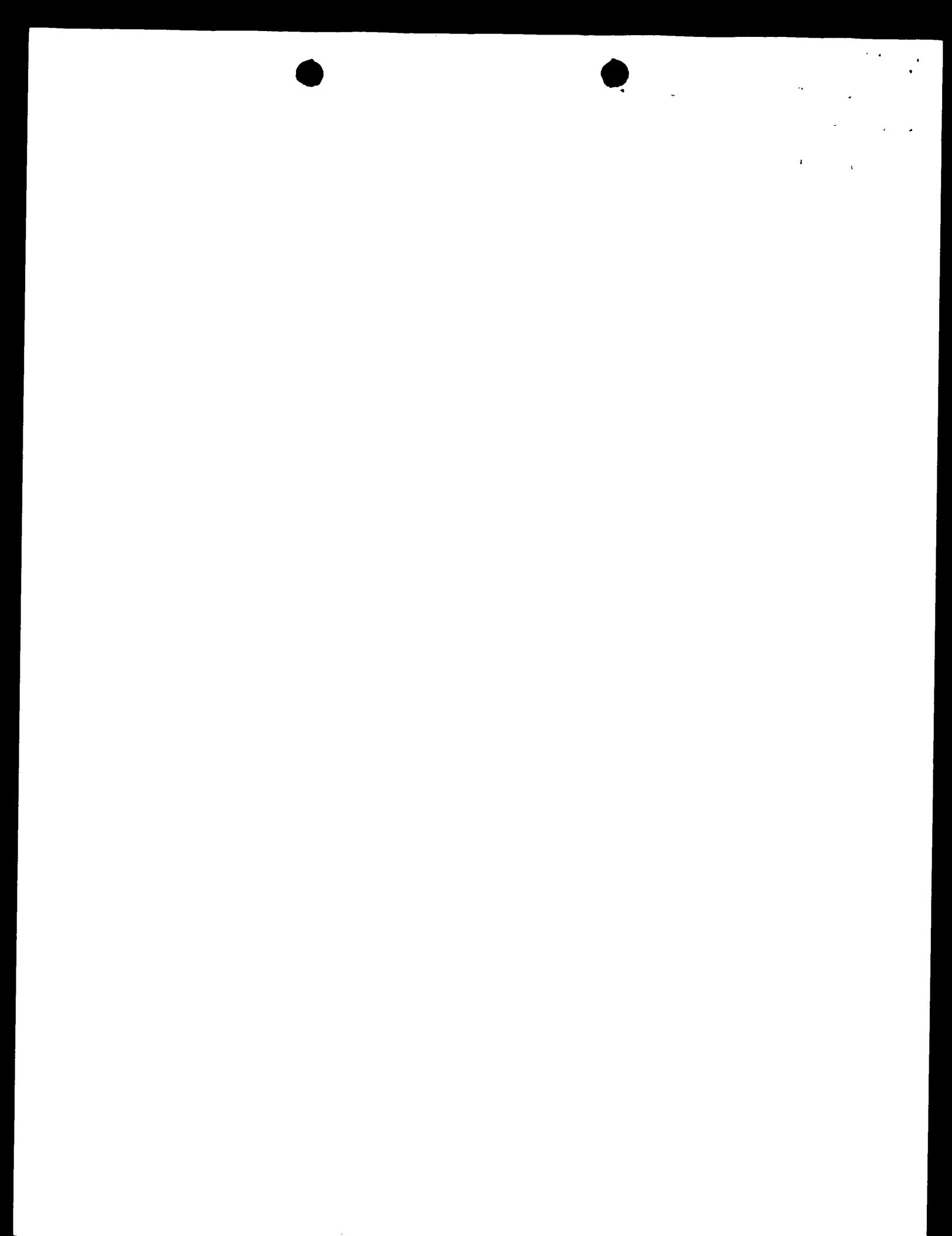
**PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE****Concernant le point VI****Certains documents cités****Certains documents publiés (règle 70.10)**

Demande n° Brevet n°	Date de publication (jour/mois/année)	Date de dépôt (jour/mois/année)	Date de priorité (valablement revendiquée) (jour/mois/année)
WO 99/51097	14.10.1999	02.04.1999	02.04.1998

**Concernant le point VIII****Observations relatives à la demande internationale**

1. Revendications 1-3, 5, 6, 12, 13 et 24 sont vagues et non-précises. L'homme de l'art ne peut pas déduire quels composés tombent dans les définitions "substance inhibitrice de NO synthase" et "substance antioxydante métabolique contenant au moins deux groupements thiols" d'une façon complète.
2. La revendication 3 n'est pas claire parce qu'il y a plusieurs composés qui tombent dans les deux definitions, comme par example le dithiothreitol.
3. Les maladies énumérées dans revendications 13-18 de la présente demande représentent un large groupe dont la pathogénèse varie considérablement. La description ne contient pas d'exemple qui supporterait de telles applications thérapeutiques pour les compositions revendiquées. La seule étude pharmacologique décrit un modèle de neurotoxicité au MPTP qui résulte en une dégénération des neurones dopaminergique du système nigrostriatal, ce qui représente un modèle pour la maladie de Parkinson; cette condition n'est par contre pas revendiquée.

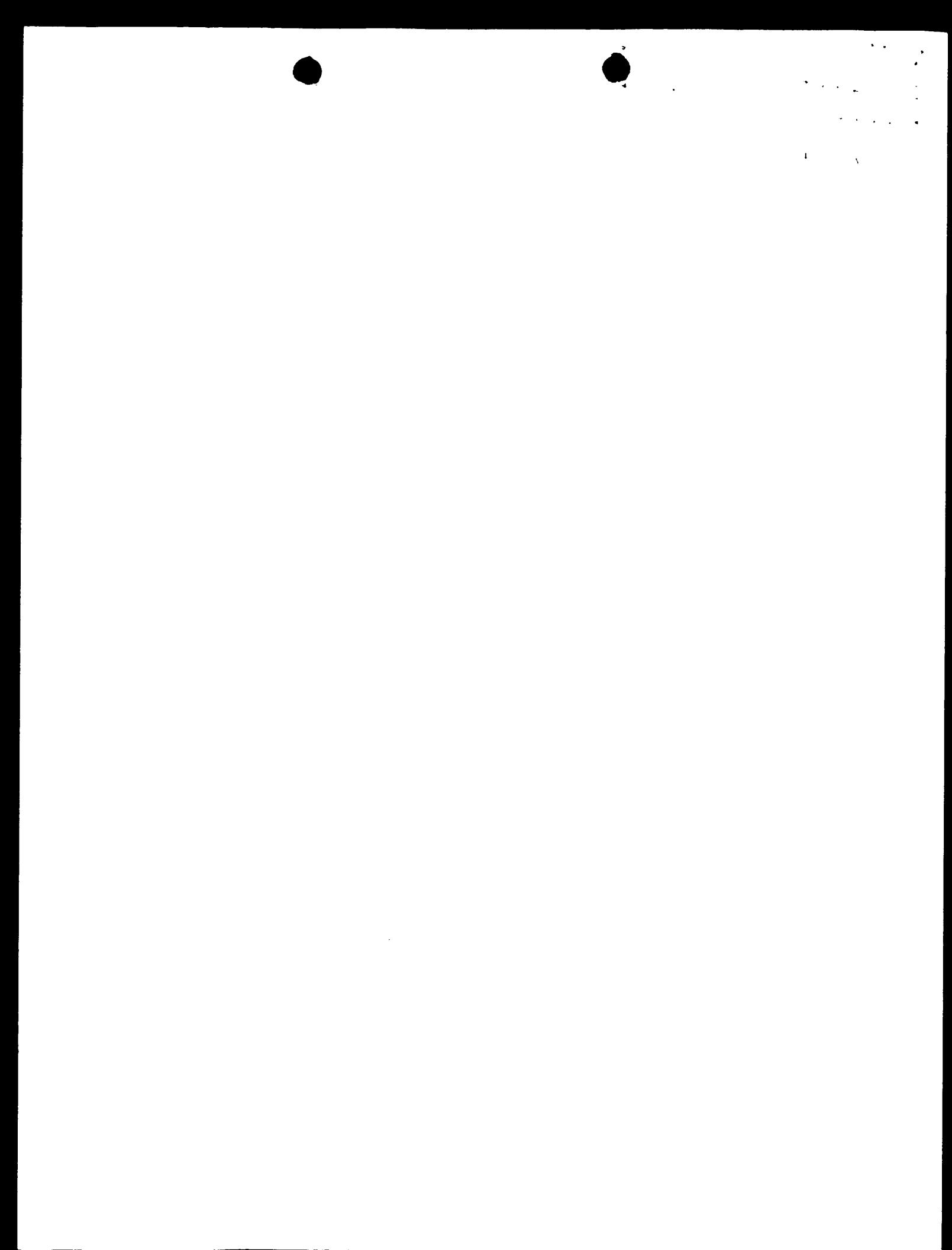
Les revendications 13-18 ne se fondent pas sur la description, comme l'exige l'article 6 PCT.



**RAPPORT D'EXAMEN**

**PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE**

Demande internationale n° PCT/FR00/00812



**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/385

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, EP0-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 99 51097 A (AVICENA GROUP INC) 14 October 1999 (1999-10-14)	1-8, 11-16, 19, 23 12, 24
A	page 38, line 3-5; claims 1, 10-15, 23-25, 35-39, 42-44, 48, 55 page 40, line 19-25; example 2 page 37, line 18-36; table 1	
X	FR 2 110 465 A (RICHARDSON MERRELL SPA) 2 June 1972 (1972-06-02)	1, 2, 4-9, 11-16, 19, 20, 22 12, 24
A	page 2, line 1-22; claims 1, 2, 5, 6; tables 13, 14	
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2000

Date of mailing of the international search report

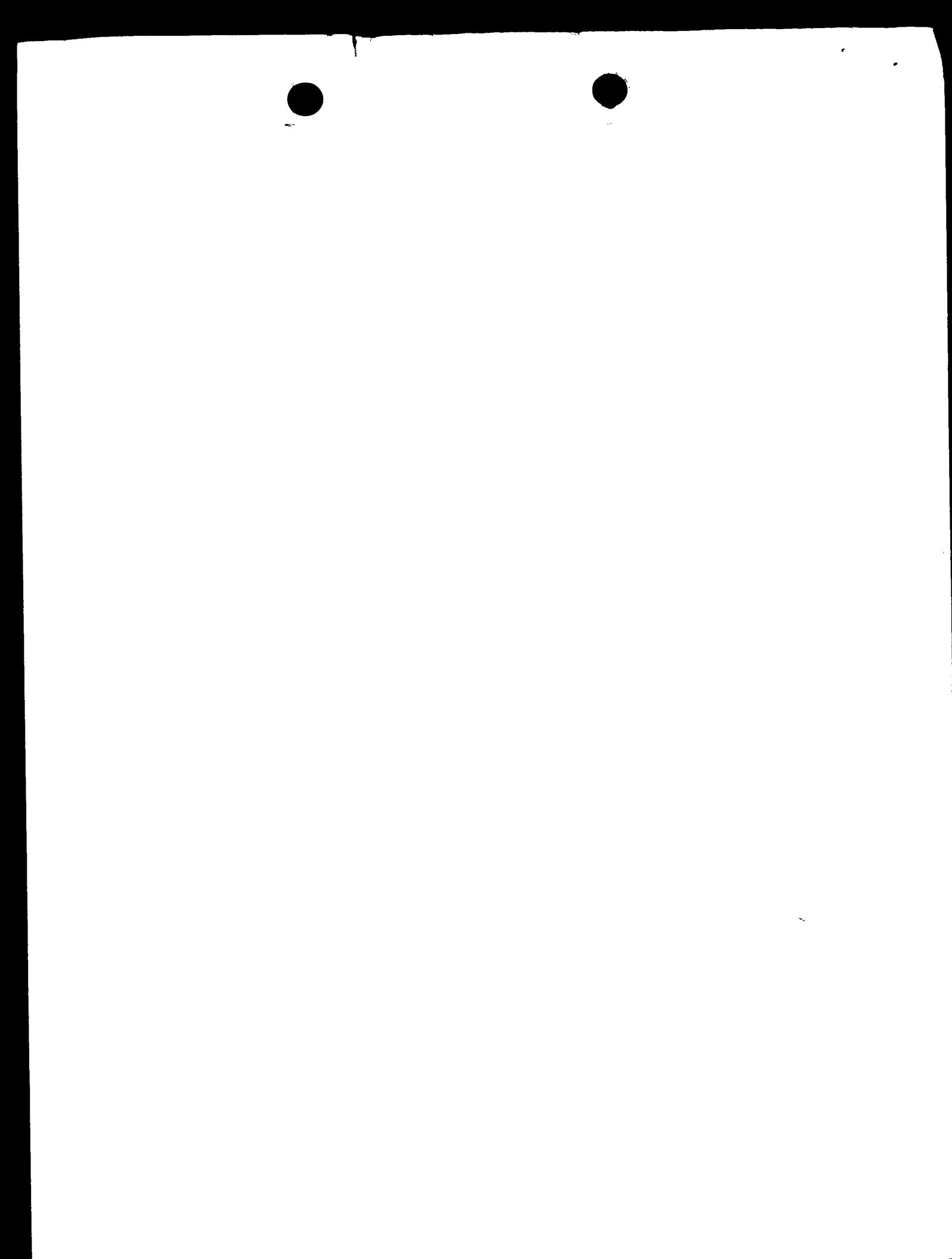
03/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, D



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00812

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 652 255 A (BRITISH TECHNOLOGY GROUP LIMITED) 29 July 1997 (1997-07-29)  column 14, line 23-33; claims 1,12 ---	1-5,8, 12-14, 17,19, 22,24
X	FR 4 630 M (CENTRE D'ETUDES ET DE REALISATIONS) 28 November 1966 (1966-11-28)  the whole document ---	1,2,4,8, 9,11,13, 14,16, 19,20,22 12,24
X	WO 97 16983 A (UNIV LELAND STANFORD JUNIOR) 15 May 1997 (1997-05-15)  page 8; claims 1,2,6 page 13-14 page 16, line 17-25 page 21, line 19-23 ---	1-4,8,9, 13,14, 16,17, 19,20,22
X	WO 99 06040 A (BERRY C J) 11 February 1999 (1999-02-11)  A page 9, line 14 -page 10, line 22 page 11, line 15-28; claims 1,8,23,24 page 13, line 12 -page 14, line 2 page 29, line 14-18 ---	1-5,7, 11-18,23 12,24
X	WO 99 03365 A (NV NUTRICIA) 28 January 1999 (1999-01-28)  A page 7, line 11-23; claims 1,4,10; example 2 ---	1-4,7,8, 11,13, 14,17, 19,23 12,24
X	FAUST, ANTJE ET AL: "Effect of lipoic acid on cyclophosphamide-induced diabetes and insulitis in non-obese diabetic mice" INT. J. IMMUNOPHARMACOL. (1994), 16(1), 61-6. XP000874255 the whole document ---	1,2,4,5, 7,11,12
X	WO 98 50004 A (AVON PROD INC) 12 November 1998 (1998-11-12)  A page 15, line 16-27; claim 1 page 16, line 1-7 ---	1-4,8, 10,11, 13,14, 17-19, 21,23 12,24
		-/-



## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 30012 A (DEFEUDIS FRANCIS V) 3 October 1996 (1996-10-03) page 4, line 27 -page 6, line 15; claims 1-4, 18-24, 36 page 7, line 5-9; example 8 page 8, line 20-22 page 8, line 26-35 ---	1,2, 13-18
X	US 5 801 203 A (LIPTON STUART A) 1 September 1998 (1998-09-01)  column 2, line 64 -column 3, line 23; table 2 column 11, line 32-38; example 7 column 14, line 45-53; table 3 ---	1-4, 8-16, 18, 19, 21, 23
X	ZIEGLER D.: "Pathogenesis of diabetic neuropathy!. PATHOGENESE DER DIABETISCHEN NEUROPATHIE." DIABETES UND STOFFWECHSEL, (20 NOV 1998) 7/6 (251-266)., XP000866219 the whole document ---	1-4, 8, 10, 13, 14, 18, 21-23
X	US 5 091 180 A (ADMINISTRATORS OF THE TULANE EDUCATIONAL FUND) 25 February 1992 (1992-02-25) column 7-10; claim 1; table II ---	1-4, 8, 10, 13, 14, 18
A	DE 44 20 102 A (ASTA MEDICA AG) 14 December 1995 (1995-12-14)  the whole document ---	1, 2, 4, 5, 7, 11-18, 23
A	RODRIGUEZ-ARIZA A ET AL: "Rapid induction of NF-kappaB binding during liver cell isolation and culture: inhibition by L-NAME indicates a role for nitric oxide synthase." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, (1999 APR 2) 257 (1) 145-8., XP000857974 the whole document ---	1-4, 8, 10, 13, 14, 18, 19, 21, 22
A	LOSKE, C. ET AL: "Cytotoxicity of advanced glycation end products is mediated by oxidative stress" J. NEURAL TRANSM. (1998), 105(8-9), 1005-1015, XP000874257 the whole document ---	1, 3, 4, 8, 10, 11, 13-15
		-/-



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00812

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SIES H.: "Strategies of antioxidant defense." EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, (1993) 215/2 (213-219)., vol. 215, no. 2, 1993, pages 213-219, XP000874264 the whole document -----	1-8, 10, 11, 13, 14



## Continuation of box I.2

Claims Nos. 1-25 relate to a composition involving compounds which are defined by desirable features or properties, i.e. « inhibition of NO synthase », « metabolic antioxidant activity » « intervention in the redox status of thiol groups », « inhibition of neuronal NO synthase » and « inhibition of inducible NO synthase ».

Similarly, the claims refer to pathologies « in which nitrogen monoxide and the redox status of thiol groups are involved ».

The Claims include all compositions exhibiting said features or properties, whereas the application provides support in the sense of Article 6 PCT and/or disclosure under the terms of PCT Article 5 for only a highly limited number of such compositions. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of the Claims is impossible. In addition, the claims lack clarity. A chemical compound cannot be substantially defined by its mechanism of action and/or pharmacological profile as is the case in the present application.

Moreover, the present Claims relate to a very large variety of compounds, using terms such as « amino-acid type inhibitor » and « compound of the guanidine family ». The lack of clarity (and/or conciseness) required in Article 6 PCT is such that it is impossible to carry out a meaningful search encompassing the entire scope of the subject matter of the Claims.

For this reason, the search was carried out for the parts of the application which seem clear (and/or concise), supported and sufficiently disclosed, i.e. the parts concerning compositions involving the compounds which are cited in Claims Nos. 4, 7-11 and 19-23 and in the examples, taking into account the description and inventive concept on which the application is based.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

at Application No

/FR 00/00812

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9951097	A	14-10-1999	AU	3380399 A	25-10-1999
FR 2110465	A	02-06-1972	AU	3460571 A	19-04-1973
			BE	773910 A	31-01-1972
			DE	2150900 A	20-04-1972
			GB	1310658 A	21-03-1973
			NL	7114199 A	18-04-1972
			PH	12920 A	10-10-1979
			ZA	7106628 A	28-06-1972
US 5652255	A	29-07-1997	CA	2122509 A	08-09-1995
FR 4630	M		NONE		
WO 9716983	A	15-05-1997	US	5891459 A	06-04-1999
			US	5852058 A	22-12-1998
			EP	0871376 A	21-10-1998
			JP	2000506496 T	30-05-2000
			US	5861168 A	19-01-1999
			EP	1003500 A	31-05-2000
			WO	9806389 A	19-02-1998
WO 9906040	A	11-02-1999	AU	8768098 A	22-02-1999
WO 9903365	A	28-01-1999	EP	0891719 A	20-01-1999
			AU	8465898 A	10-02-1999
			EP	1001685 A	24-05-2000
WO 9850004	A	12-11-1998	US	5951990 A	14-09-1999
			AU	9414098 A	27-11-1998
			BR	9809384 A	04-07-2000
			CN	1255053 T	31-05-2000
			US	5922335 A	13-07-1999
WO 9630012	A	03-10-1996	AU	5317296 A	16-10-1996
US 5801203	A	01-09-1998	US	5455279 A	03-10-1995
			US	5234956 A	10-08-1993
			US	6071876 A	06-06-2000
			AU	5348194 A	12-04-1994
			EP	0661973 A	12-07-1995
			WO	9406428 A	31-03-1994
			US	5747545 A	05-05-1998
			US	5614560 A	25-03-1997
			US	5506231 A	09-04-1996
			AT	182076 T	15-07-1999
			DE	69229598 D	19-08-1999
			DE	69229598 T	04-11-1999
			EP	0581856 A	09-02-1994
			ES	2134804 T	16-10-1999
			JP	6506690 T	28-07-1994
			WO	9218112 A	29-10-1992
US 5091180	A	25-02-1992	NONE		
DE 4420102	A	14-12-1995	NONE		



**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
**CIB 7 A61K31/385**

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
**CIB 7 A61K**

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, EPO-Internal**

**C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	WO 99 51097 A (AVICENA GROUP INC) 14 octobre 1999 (1999-10-14)	1-8, 11-16, 19,23 12,24
A	page 38, ligne 3-5; revendications 1,10-15,23-25,35-39,42-44,48,55 page 40, ligne 19-25; exemple 2 page 37, ligne 18-36; tableau 1 ---	
X	FR 2 110 465 A (RICHARDSON MERRELL SPA) 2 juin 1972 (1972-06-02)	1,2,4-9, 11-16, 19,20,22 12,24
A	page 2, ligne 1-22; revendications 1,2,5,6; tableaux 13,14 ---	-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "8" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 octobre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kanbier, D



**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

International No  
PCT/FR 00/00812

**C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 652 255 A (BRITISH TECHNOLOGY GROUP LIMITED) 29 juillet 1997 (1997-07-29)  colonne 14, ligne 23-33; revendications 1,12 ---	1-5,8, 12-14, 17,19, 22,24
X	FR 4 630 M (CENTRE D'ETUDES ET DE REALISATIONS) 28 novembre 1966 (1966-11-28)	1,2,4,8, 9,11,13, 14,16, 19,20,22
A	le document en entier ---	12,24
X	WO 97 16983 A (UNIV LELAND STANFORD JUNIOR) 15 mai 1997 (1997-05-15)  page 8; revendications 1,2,6 page 13-14 page 16, ligne 17-25 page 21, ligne 19-23 ---	1-4,8,9, 13,14, 16,17, 19,20,22
X	WO 99 06040 A (BERRY C J) 11 février 1999 (1999-02-11)  page 9, ligne 14 -page 10, ligne 22 page 11, ligne 15-28; revendications 1,8,23,24 page 13, ligne 12 -page 14, ligne 2 page 29, ligne 14-18 ---	1-5,7, 11-18,23 12,24
X	WO 99 03365 A (NV NUTRICIA) 28 janvier 1999 (1999-01-28)  page 7, ligne 11-23; revendications 1,4,10; exemple 2 ---	1-4,7,8, 11,13, 14,17, 19,23 12,24
X	FAUST, ANTJE ET AL: "Effect of lipoic acid on cyclophosphamide-induced diabetes and insulitis in non-obese diabetic mice" INT. J. IMMUNOPHARMACOL. (1994), 16(1), 61-6, XP000874255 le document en entier ---	1,2,4,5, 7,11,12
X	WO 98 50004 A (AVON PROD INC) 12 novembre 1998 (1998-11-12)	1-4,8, 10,11, 13,14, 17-19, 21,23 12,24
A	page 15, ligne 16-27; revendication 1 page 16, ligne 1-7 ---	1-4,8, 10,11, 13,14, 17-19, 21,23 12,24
		-/-



## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 96 30012 A (DEFEUDIS FRANCIS V) 3 octobre 1996 (1996-10-03) page 4, ligne 27 -page 6, ligne 15; revendications 1-4,18-24,36 page 7, ligne 5-9; exemple 8 page 8, ligne 20-22 page 8, ligne 26-35 ---	1,2, 13-18
X	US 5 801 203 A (LIPTON STUART A) 1 septembre 1998 (1998-09-01)  colonne 2, ligne 64 -colonne 3, ligne 23; tableau 2 colonne 11, ligne 32-38; exemple 7 colonne 14, ligne 45-53; tableau 3 ---	1-4, 8-16,18, 19,21,23
X	ZIEGLER D.: "Pathogenesis of diabetic neuropathy!. PATHOGENESE DER DIABETISCHEN NEUROPATHIE." DIABETES UND STOFFWECHSEL, (20 NOV 1998) 7/6 (251-266)., XP000866219 le document en entier ---	1-4,8, 10,13, 14,18, 21-23
X	US 5 091 180 A (ADMINISTRATORS OF THE TULANE EDUCATIONAL FUND) 25 février 1992 (1992-02-25) colonne 7-10; revendication 1; tableau II ---	1-4,8, 10,13, 14,18
A	DE 44 20 102 A (ASTA MEDICA AG) 14 décembre 1995 (1995-12-14)  le document en entier ---	1,2,4,5, 7,11-18, 23
A	RODRIGUEZ-ARIZA A ET AL: "Rapid induction of NF-kappaB binding during liver cell isolation and culture: inhibition by L-NAME indicates a role for nitric oxide synthase." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, (1999 APR 2) 257 (1) 145-8., XP000857974 le document en entier ---	1-4,8, 10,13, 14,18, 19,21,22
A	LOSKE, C. ET AL: "Cytotoxicity of advanced glycation end products is mediated by oxidative stress" J. NEURAL TRANSM. (1998), 105(8-9), 1005-1015, XP000874257 le document en entier ---	1,3,4,8, 10,11, 13-15

-/-



## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

International No  
PCT/FR 00/00812

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>SIES H.: "Strategies of antioxidant defense."          EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, (1993)          215/2 (213-219).,          vol. 215, no. 2, 1993, pages 213-219,          XP000874264          le document en entier</p> <p>-----</p>	1-8, 10, 11, 13, 14



**SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210****Suite du cadre I.2**

Les revendications 1-24 présentes ont trait à une composition dans laquelle sont impliqués des composés définis par des caractéristiques ou propriétés souhaitables, à savoir "inhibition de la NO synthase", "activité antioxydante métabolique", "intervention dans le statut redox des groupements thiol", "inhibition de la NO synthase neuronale" et "inhibition de la NO synthase inducible".

De la même façon, les revendications referrent aux pathologies "dans lesquelles le monoxyde d'azote et le statut redox des groupements thiols sont impliqués".

Les revendications couvrent tous les compositions présentant ces caractéristiques ou propriétés, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels compositions. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, un composé chimique ne peut pas être défini à fond par son mécanisme d'action et/ou son profil pharmacologique comme il l'a été fait dans la demande actuelle.

Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En outre, les revendications présentes ont trait à une très grande variété de composés par l'utilisation de termes comme "inhibiteur" de type 'amino acide!' et 'composé' de la famille des 'guanidines!'. Il en suit un manque de clarté (et/ou de concision) au sens de l'Article 6 PCT est d'une importance telle qu'une recherche significative de la totalité de l'objet des revendications devient impossible.

Par conséquent, la recherche a été effectuée pour les parties de la demande qui apparaissent être claires (et/ou concises), fondées et suffisamment exposées, à savoir les parties concernant les compositions dans lesquelles sont impliqués les composés divulgués dans les revendication 4, 7-11 et 19-23 présentes et les exemples, en tenant dûment compte de la description et du concept général qui est à la base de la demande.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.



**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

International No

PCT/FR 00/00812

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9951097 A	14-10-1999	AU	3380399 A	25-10-1999
FR 2110465 A	02-06-1972	AU	3460571 A	19-04-1973
		BE	773910 A	31-01-1972
		DE	2150900 A	20-04-1972
		GB	1310658 A	21-03-1973
		NL	7114199 A	18-04-1972
		PH	12920 A	10-10-1979
		ZA	7106628 A	28-06-1972
US 5652255 A	29-07-1997	CA	2122509 A	08-09-1995
FR 4630 M		AUCUN		
WO 9716983 A	15-05-1997	US	5891459 A	06-04-1999
		US	5852058 A	22-12-1998
		EP	0871376 A	21-10-1998
		JP	2000506496 T	30-05-2000
		US	5861168 A	19-01-1999
		EP	1003500 A	31-05-2000
		WO	9806389 A	19-02-1998
WO 9906040 A	11-02-1999	AU	8768098 A	22-02-1999
WO 9903365 A	28-01-1999	EP	0891719 A	20-01-1999
		AU	8465898 A	10-02-1999
		EP	1001685 A	24-05-2000
WO 9850004 A	12-11-1998	US	5951990 A	14-09-1999
		AU	9414098 A	27-11-1998
		BR	9809384 A	04-07-2000
		CN	1255053 T	31-05-2000
		US	5922335 A	13-07-1999
WO 9630012 A	03-10-1996	AU	5317296 A	16-10-1996
US 5801203 A	01-09-1998	US	5455279 A	03-10-1995
		US	5234956 A	10-08-1993
		US	6071876 A	06-06-2000
		AU	5348194 A	12-04-1994
		EP	0661973 A	12-07-1995
		WO	9406428 A	31-03-1994
		US	5747545 A	05-05-1998
		US	5614560 A	25-03-1997
		US	5506231 A	09-04-1996
		AT	182076 T	15-07-1999
		DE	69229598 D	19-08-1999
		DE	69229598 T	04-11-1999
		EP	0581856 A	09-02-1994
		ES	2134804 T	16-10-1999
		JP	6506690 T	28-07-1994
		WO	9218112 A	29-10-1992
US 5091180 A	25-02-1992	AUCUN		
DE 4420102 A	14-12-1995	AUCUN		



## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	<b>POUR SUITE A DONNER</b>	voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 00812	Date du dépôt international(jour/mois/année) 31/03/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 02/04/1999
Déposant <b>SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATION</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 7 feilles.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. **Base du rapport**

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
  - la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
  - contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
  - déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
  - remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
  - remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
  - La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
  - La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2.  Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).  
 3.  Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

- le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.  
 Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégué**,

- le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant  
 le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégué est la Figure n°

- suggérée par le déposant.  
 parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.  
 parce que cette figure caractérise mieux l'invention

Aucune des figures n'est à publier.



**SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210****Suite du cadre I.2**

Les revendications 1-24 présentes ont trait à une composition dans laquelle sont impliqués des composés définis par des caractéristiques ou propriétés souhaitables, à savoir "inhibition de la NO synthase", "activité antioxydante métabolique", "intervention dans le statut redox des groupements thiol", "inhibition de la NO synthase neuronale" et "inhibition de la NO synthase inducible".

De la même façon, les revendications referrent aux pathologies "dans lesquelles le monoxyde d'azote et le statut redox des groupements thiols sont impliqués".

Les revendications couvrent tous les compositions présentant ces caractéristiques ou propriétés, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels compositions. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, un composé chimique ne peut pas être défini à fond par son mécanisme d'action et/ou son profil pharmacologique comme il l'a été fait dans la demande actuelle.

Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En outre, les revendications présentes ont trait à une très grande variété de composés par l'utilisation de termes comme "inhibiteur" de type 'amino acide!' et 'composé' de la famille des 'guanidines!'. Il en suit un manque de clarté (et/ou de concision) au sens de l'Article 6 PCT est d'une importance telle qu'une recherche significative de la totalité de l'objet des revendications devient impossible.

Par conséquent, la recherche a été effectuée pour les parties de la demande qui apparaissent être claires (et/ou concises), fondées et suffisamment exposées, à savoir les parties concernant les compositions dans lesquelles sont impliqués les composés divulgués dans les revendication 4, 7-11 et 19-23 présentes et les exemples, en tenant dûment compte de la description et du concept général qui est à la base de la demande.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°

FR 00/00812

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/385

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, EP0-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	WO 99 51097 A (AVICENA GROUP INC) 14 octobre 1999 (1999-10-14)	1-8, 11-16, 19,23
A	page 38, ligne 3-5; revendications 1,10-15,23-25,35-39,42-44,48,55 page 40, ligne 19-25; exemple 2 page 37, ligne 18-36; tableau 1 ---	12,24
X	FR 2 110 465 A (RICHARDSON MERRELL SPA) 2 juin 1972 (1972-06-02)	1,2,4-9, 11-16, 19,20,22
A	page 2, ligne 1-22; revendications 1,2,5,6; tableaux 13,14 ---	12,24
		-/-



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 octobre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kanbier, D



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 00/00812

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 652 255 A (BRITISH TECHNOLOGY GROUP LIMITED) 29 juillet 1997 (1997-07-29)  colonne 14, ligne 23-33; revendications 1,12 ---	1-5, 8, 12-14, 17, 19, 22, 24
X	FR 4 630 M (CENTRE D'ETUDES ET DE REALISATIONS) 28 novembre 1966 (1966-11-28)	1, 2, 4, 8, 9, 11, 13, 14, 16, 19, 20, 22
A	le document en entier ---	12, 24
X	WO 97 16983 A (UNIV LEELAND STANFORD JUNIOR) 15 mai 1997 (1997-05-15)  page 8; revendications 1,2,6 page 13-14 page 16, ligne 17-25 page 21, ligne 19-23 ---	1-4, 8, 9, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22
X	WO 99 06040 A (BERRY C J) 11 février 1999 (1999-02-11)	1-5, 7, 11-18, 23
A	page 9, ligne 14 -page 10, ligne 22 page 11, ligne 15-28; revendications 1,8,23,24 page 13, ligne 12 -page 14, ligne 2 page 29, ligne 14-18 ---	12, 24
X	WO 99 03365 A (NV NUTRICIA) 28 janvier 1999 (1999-01-28)	1-4, 7, 8, 11, 13, 14, 17, 19, 23
A	page 7, ligne 11-23; revendications 1,4,10; exemple 2 ---	12, 24
X	FAUST, ANTJE ET AL: "Effect of lipoic acid on cyclophosphamide-induced diabetes and insulitis in non-obese diabetic mice" INT. J. IMMUNOPHARMACOL. (1994), 16(1), 61-6, XP000874255 le document en entier ---	1, 2, 4, 5, 7, 11, 12
X	WO 98 50004 A (AVON PROD INC) 12 novembre 1998 (1998-11-12)	1-4, 8, 10, 11, 13, 14, 17-19, 21, 23
A	page 15, ligne 16-27; revendication 1 page 16, ligne 1-7 ---	12, 24
		-/-



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document International No  
PCT/FR 00/00812

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 96 30012 A (DEFEUDIS FRANCIS V) 3 octobre 1996 (1996-10-03) page 4, ligne 27 -page 6, ligne 15; revendications 1-4,18-24,36 page 7, ligne 5-9; exemple 8 page 8, ligne 20-22 page 8, ligne 26-35 ---	1,2, 13-18
X	US 5 801 203 A (LIPTON STUART A) 1 septembre 1998 (1998-09-01)  colonne 2, ligne 64 -colonne 3, ligne 23; tableau 2 colonne 11, ligne 32-38; exemple 7 colonne 14, ligne 45-53; tableau 3 ---	1-4, 8-16,18, 19,21,23
X	ZIEGLER D.: "Pathogenesis of diabetic neuropathy!. PATHOGENESE DER DIABETISCHEN NEUROPATHIE." DIABETES UND STOFFWECHSEL, (20 NOV 1998) 7/6 (251-266)., XP000866219 le document en entier ---	1-4,8, 10,13, 14,18, 21-23
X	US 5 091 180 A (ADMINISTRATORS OF THE TULANE EDUCATIONAL FUND) 25 février 1992 (1992-02-25) colonne 7-10; revendication 1; tableau II ---	1-4,8, 10,13, 14,18
A	DE 44 20 102 A (ASTA MEDICA AG) 14 décembre 1995 (1995-12-14)  le document en entier ---	1,2,4,5, 7,11-18, 23
A	RODRIGUEZ-ARIZA A ET AL: "Rapid induction of NF-kappaB binding during liver cell isolation and culture: inhibition by L-NAME indicates a role for nitric oxide synthase." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, (1999 APR 2) 257 (1) 145-8., XP000857974 le document en entier ---	1-4,8, 10,13, 14,18, 19,21,22
A	LOSKE, C. ET AL: "Cytotoxicity of advanced glycation end products is mediated by oxidative stress" J. NEURAL TRANSM. (1998), 105(8-9), 1005-1015, XP000874257 le document en entier ---	1,3,4,8, 10,11, 13-15
		-/-



## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 00/00812

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	SIES H.: "Strategies of antioxidant defense." EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, (1993) 215/2 (213-219)., vol. 215, no. 2, 1993, pages 213-219, XP000874264 le document en entier -----	1-8, 10, 11, 13, 14



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00812

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9951097	A	14-10-1999	AU 3380399 A		25-10-1999
FR 2110465	A	02-06-1972	AU 3460571 A BE 773910 A DE 2150900 A GB 1310658 A NL 7114199 A PH 12920 A ZA 7106628 A		19-04-1973 31-01-1972 20-04-1972 21-03-1973 18-04-1972 10-10-1979 28-06-1972
US 5652255	A	29-07-1997	CA 2122509 A		08-09-1995
FR 4630	M		NONE		
WO 9716983	A	15-05-1997	US 5891459 A US 5852058 A EP 0871376 A JP 2000506496 T US 5861168 A EP 1003500 A WO 9806389 A		06-04-1999 22-12-1998 21-10-1998 30-05-2000 19-01-1999 31-05-2000 19-02-1998
WO 9906040	A	11-02-1999	AU 8768098 A		22-02-1999
WO 9903365	A	28-01-1999	EP 0891719 A AU 8465898 A EP 1001685 A		20-01-1999 10-02-1999 24-05-2000
WO 9850004	A	12-11-1998	US 5951990 A AU 9414098 A BR 9809384 A CN 1255053 T US 5922335 A		14-09-1999 27-11-1998 04-07-2000 31-05-2000 13-07-1999
WO 9630012	A	03-10-1996	AU 5317296 A		16-10-1996
US 5801203	A	01-09-1998	US 5455279 A US 5234956 A US 6071876 A AU 5348194 A EP 0661973 A WO 9406428 A US 5747545 A US 5614560 A US 5506231 A AT 182076 T DE 69229598 D DE 69229598 T EP 0581856 A ES 2134804 T JP 6506690 T WO 9218112 A		03-10-1995 10-08-1993 06-06-2000 12-04-1994 12-07-1995 31-03-1994 05-05-1998 25-03-1997 09-04-1996 15-07-1999 19-08-1999 04-11-1999 09-02-1994 16-10-1999 28-07-1994 29-10-1992
US 5091180	A	25-02-1992	NONE		
DE 4420102	A	14-12-1995	NONE		

